



# Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-74815

54 TITULO

NUEVA FORMA CRISTALINA V DE LA AGOMELATINA,  
SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS  
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA  
CONTIENEN

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 31/18

71 SOLICITANTE

LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO

COURBEVOIE CEDEX, FRANCIA

74 APODERADO

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

22 BOGOTA, D C ,

31

DE JULIO DE 2006

# PETITORIO

  
Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad 06-074815-00000-0000  
Feb 2006-07-31 15 17 18 Dep 2020 NUECREACIONES  
Tm 2 PATENTES  
Ere 1 REGDEPOSITO  
Act 411 PRESENTACION Folios: 73

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

|                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b> SOLICITUD DE<br><input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>2</b><br>SOLICITANTE<br>(71)                                                                                                                                                                                             | Nombre <b>LES LABORATOIRES SERVIER</b><br>Dirección <b>12 place de la Défense, 92415 COURBEVOIE CEDEX, FRANCIA</b><br>Teléfono <b>01 55 72 6000</b> Fax <b>01 55 72 72 13</b><br>E-mail _____<br>Domicilio <b>COURBEVOIE, CEDEX, FRANCIA</b> | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br>CC <input type="checkbox"/> NT <input type="checkbox"/><br>CE <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número _____ |                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                             | <b>3</b><br>REPRESENTANTE<br>O APODERADO<br>(74)                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                               | Nombre <b>JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO</b><br>Dirección <b>Carrera 11 N 84-42 Int 9</b><br>Teléfono <b>530 09 36</b> Fax <b>530 09 58</b><br>E mail <b>estrategiaaestrategiajuridica.com</b><br>Domicilio _____ |
| <b>4</b><br>INVENTOR (ES)<br>(72)                                                                                                                                                                                           | Nombre <b>Gérard COQUEREL</b><br><VER INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA><br>Dirección <b>192 rue de l'Eglise</b><br><VER INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA EN ANEXOS><br>Teléfono _____ Fax _____<br>E mail _____<br>Domicilio <b>ver folio 6</b>          | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br>CC <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>CE <input type="checkbox"/><br>Numero _____                             |                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                             | <b>5</b> Título (54) <b>NUEVA FORMA CRISTALINA V DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN</b>                                                                                   |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                 |
| Clasificación Internacional (51) <b>A61K31/18</b>                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>7</b> Prioridad<br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                                    | (33) País de Origen<br><b>FRANCIA</b>                                                                                                                                                                                                        | (32) Fecha<br><b>03-Agosto-2005</b>                                                                                                                           | (31) Numero de Solicitud<br><b>75 INPI PARIS 26 bis SP-0508278</b>                                                                                                                                              |
| <b>8</b> Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los<br>6 meses <input checked="" type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> 18 meses <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                 |
| Comprobante de pago No. _____                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                              | Fecha _____                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                 |
| Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página<br><b>Folios 142 y 143</b>                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                 |

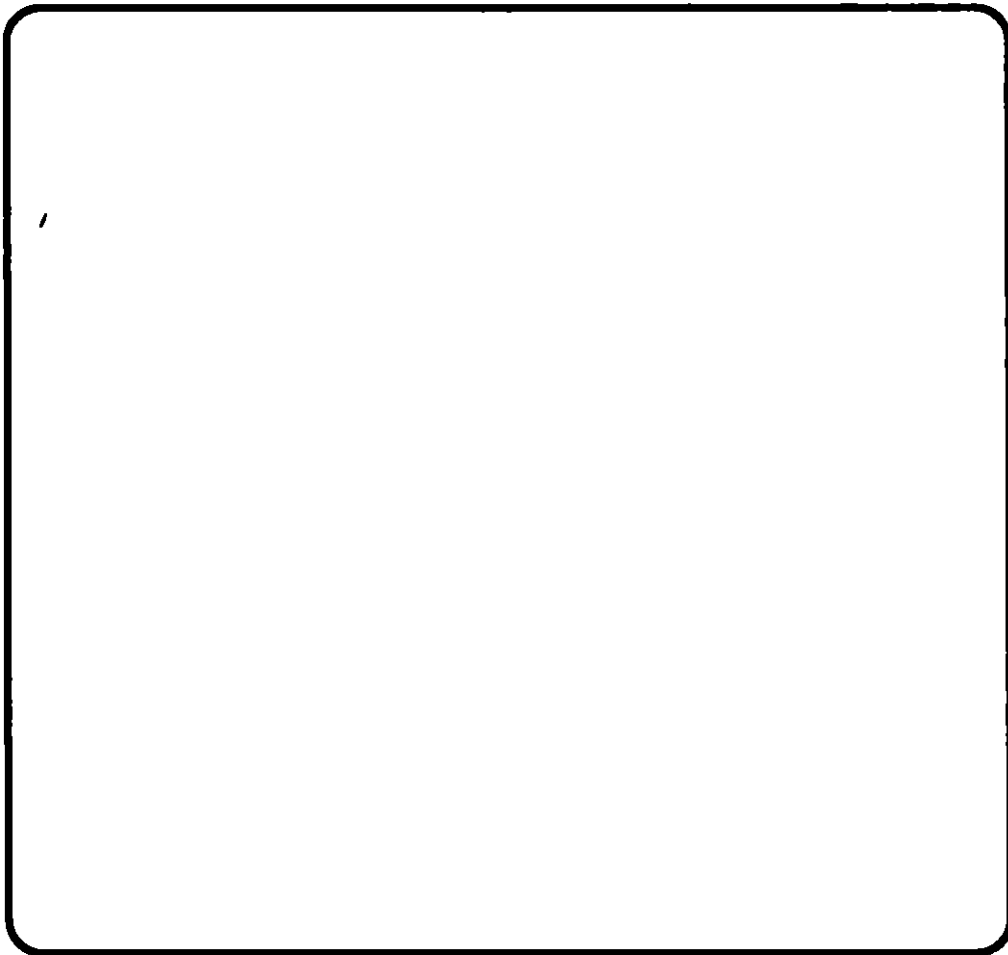
10

## ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ 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 las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12.

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA.



12

NOMBRE

FIRMA

*Leon Manuel Serrano C.*  
C.C. 79873670 IP 124953

Instrucciones para la presentación de los anexos ver reverso de esta página

**PATENTE DE INVENCION**

---

Solicitante: **LES LABORATOIRES SERVIER**  
Título: **Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.**

**INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA**

**INVENTORES:**

1) Gérard COQUEREL

Dirección: 192, rue de l'Eglise

Domicilio: BOOS, Francia.

2) Julie LINOL

Dirección: 15, avenue Chastellain - Apartamento 180

Domicilio: ROUEN, Francia

3) Jean-Claude SOUVIE

Dirección: 36, Avenue Foch

Domicilio: Le Havre, Francia

**PATENTE DE INVENCION**

---

**Solicitante:** LES LABORATOIRES SERVIER

**Título:** Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

**COPIA OFICIAL**



# 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 21 FEV. 2006

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

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIÈGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75006 PARIS cedex 06  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



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

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ 01 53 83 85 87

01 53 83 85 87

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réserve 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 543 9 W / 030/03

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| REMISE DES DÉCLARATIONS<br>DATE <b>03 AOUT 2005</b><br>LIEU <b>75 INPI PARIS 26bis SP</b><br>N° D'ENREGISTREMENT <b>0508278</b><br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI<br>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>03 AOUT 2005</b><br>PAR L'INPI<br>Vos références pour ce dossier<br>(facultatif) 20098-F5 | <b>11</b> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE<br>À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE<br>LES LABORATOIRES SERVIER<br>Direction Brevets<br>12, place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCE |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Confirmation d'un dépôt par télécopie<br><input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie | <b>12</b> NATURE DE LA DEMANDE<br>Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/><br>Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/><br>Demande divisionnaire <input type="checkbox"/><br>Demande de brevet initiale N° _____ Date _____<br>ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date _____<br>Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale N° _____ Date _____ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>13</b> TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)<br>NOUVELLE FORME CRISTALLINE V DE L'AGOMELATINE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>14</b> DÉCLARATION DE PRIORITÉ<br>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE<br>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE<br>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE | Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date _____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date _____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date _____<br><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>15</b> DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)<br><input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique                                                                                                                                                        | LES LABORATOIRES SERVIER<br>12, place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCE<br>Française<br>01.55.72.80.00. N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13. |
| Nom ou dénomination sociale _____<br>Prénoms _____<br>Forme juridique _____<br>N° SIREN _____<br>Code APE-NAF _____<br>Domicile ou siège<br>Rue _____<br>Code postal et ville _____<br>Pays _____<br>Nationalité _____<br>N° de téléphone (facultatif) _____<br>Adresse électronique (facultatif) _____ | <input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»                                                                  |

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

8



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

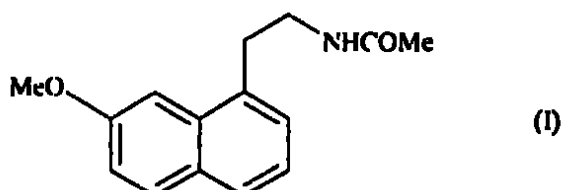
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 2/2

BR2

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| REMISE DE LA REQUÊTE<br>DATE <b>14 MARS 2005</b><br>LIEU <b>75 INPI PARIS 28Bis SP</b><br>N° D'ENREGISTREMENT <b>0508278</b><br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI                                                                                                                                                                                                            |  | Révisé à l'INPI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| <b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b><br>Nom _____<br>Prénom _____<br>Cabinet ou Société _____<br>Nationalité _____<br>N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel _____<br>Adresse<br>Rue _____<br>Code postal et ville _____<br>Pays _____<br>N° de téléphone (facultatif) _____<br>N° de télécopie (facultatif) _____<br>Adresse électronique (facultatif) _____ |  | KUEHM-CAUBERE<br>Catherine<br>LES LABORATOIRES SERVIER<br>Française<br>12, place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCE<br>01.55.72.60.00.<br>01.55.72.72.13.                                                                                                                                                                                          |  |
| <b>7 INVENTEUR (S)</b><br>Les inventeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  | Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)                                                                                                                                                           |  |
| <b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b><br>Établissement immédiat ou établissement différé                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)<br><input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat<br><input type="checkbox"/> Établissement différé<br>Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)                                                                                        |  |
| <b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  | Uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-inspection)<br><input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission ou l'avis de non-inspection gratuite ou indiquer sa référence) AG [ ] |  |
| <b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b><br>Le support électronique de données est joint<br>La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe                                                                                                                                 |  | <input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences<br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 |  |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| <b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)<br>Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets                                                                                                                                                                                                                                       |  | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI<br>Mariello                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |

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.

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline V de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

- 5 L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide possède des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Il présente en effet la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatoninergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>. Ces propriétés lui confère une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 447 285.

- 15 Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente pureté, et notamment sous une forme parfaitement reproductible, présentant des caractéristiques intéressantes de dissolution et de facilité de formulation permettant son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

- 20 Le brevet EP 0 447 285 décrit l'accès en huit étapes à l'agomélatine à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone. Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention de l'agomélatine sous une forme présentant ces caractéristiques de manière reproductible.

La demanderesse a présentement mis au point un procédé d'obtention de l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant de ce fait des caractéristiques intéressantes de dissolution et de facilité de formulation.

5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline V du composé de formule (I), caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2  $\theta$ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

| 2-Theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensité<br>(%) |
|---------------------|---------------|------------------|
| 9,84                | 8,979         | 17               |
| 12,40               | 7,134         | 15               |
| 13,31               | 6,646         | 19               |
| 15,14               | 5,848         | 18               |
| 15,98               | 5,543         | 18               |
| 16,62               | 5,329         | 19               |
| 17,95               | 4,939         | 100              |
| 18,88               | 4,697         | 65               |
| 20,49               | 4,332         | 24               |
| 20,99               | 4,228         | 34               |
| 23,07               | 3,852         | 39               |
| 23,44               | 3,792         | 36               |
| 24,28               | 3,663         | 58               |
| 25,10               | 3,545         | 19               |
| 26,02               | 3,422         | 15               |
| 26,82               | 3,322         | 19               |
| 27,51               | 3,239         | 16               |

10 L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet l'agomélatine à un broyage mécanique dit « de haute énergie ».

Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le composé de formule (I) obtenu par n'importe quel procédé.

L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, présentant des caractéristiques de dissolution particulièrement intéressantes, ce qui est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

5 L'étude pharmacologique de la forme V ainsi obtenue a montré une importante activité sur le système nerveux central ainsi que sur la microcirculation qui permet d'établir son utilité dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, de la douleur, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre  
10 domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, la forme V de l'agomélatine peut être utilisée dans les dysfonctionnements sexuels, qu'elle possède des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'elle est susceptible d'être utilisée dans le traitement des cancers.

20 La forme cristalline V de l'agomélatine sera utilisée de préférence dans les traitements de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline V du composé de formule (I) 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  
25 simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes,

les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher.

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 0,1 mg à 1 g par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

**Exemple 1 : Forme cristalline V du *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

100 g de *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide sont placés dans le broyeur mécanique de type vario-planetary mill pendant environ 6 heures et le solide obtenu est caractérisé par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire *d*, d'angle de Bragg 2  $\theta$ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

| 2-Theta (°)<br>exp. | <i>d</i> (Å)<br>exp. | Intensité<br>(%) |
|---------------------|----------------------|------------------|
| 9,84                | 8,979                | 17               |
| 12,40               | 7,134                | 15               |
| 13,31               | 6,646                | 19               |
| 15,14               | 5,848                | 18               |
| 15,98               | 5,543                | 18               |
| 16,62               | 5,329                | 19               |
| 17,95               | 4,939                | 100              |
| 18,88               | 4,697                | 65               |
| 20,49               | 4,332                | 24               |
| 20,99               | 4,228                | 34               |
| 23,07               | 3,852                | 39               |
| 23,44               | 3,792                | 36               |
| 24,28               | 3,663                | 58               |
| 25,10               | 3,545                | 19               |
| 26,02               | 3,422                | 15               |
| 26,82               | 3,322                | 19               |
| 27,51               | 3,239                | 16               |

**Exemple 2 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

|    |                                          |       |
|----|------------------------------------------|-------|
|    | Composé de l'exemple 1 .....             | 25 g  |
|    | Lactose monohydrate.....                 | 62 g  |
| 5  | Stéarate de Magnésium.....               | 1,3 g |
|    | Amidon de maïs.....                      | 26 g  |
|    | Maltodextrines .....                     | 9 g   |
|    | Silice colloïdale anhydre .....          | 0,3 g |
|    | Amidon de maïs prégelatinisé type A..... | 4 g   |
| 10 | Acide stéarique .....                    | 2,6 g |

**Exemple 3 : Composition pharmaceutique**

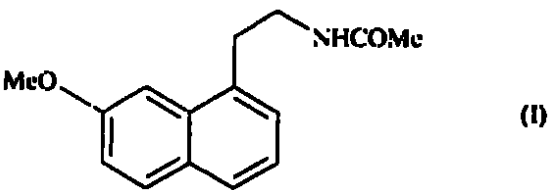
Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

|    |                                  |       |
|----|----------------------------------|-------|
|    | Composé de l'exemple 1 .....     | 25 g  |
|    | Lactose monohydrate.....         | 62 g  |
| 15 | Stéarate de Magnésium.....       | 1,3 g |
|    | Povidone .....                   | 9 g   |
|    | Silice colloïdale anhydre .....  | 0,3 g |
|    | Cellulose sodium glycolate ..... | 30 g  |
|    | Acide stéarique .....            | 2,6 g |



**REVENDICATIONS**

1. Forme cristalline V de l'agomélatine de formule (I) :



caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2  $\theta$ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

| 2-Theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensité<br>(%) |
|---------------------|---------------|------------------|
| 9,84                | 8,979         | 17               |
| 12,40               | 7,134         | 15               |
| 13,31               | 6,646         | 19               |
| 15,14               | 5,848         | 18               |
| 15,98               | 5,543         | 18               |
| 16,62               | 5,329         | 19               |
| 17,95               | 4,939         | 100              |
| 18,88               | 4,697         | 65               |
| 20,49               | 4,332         | 24               |
| 20,99               | 4,228         | 34               |
| 23,07               | 3,852         | 39               |
| 23,44               | 3,792         | 36               |
| 24,28               | 3,663         | 58               |
| 25,10               | 3,545         | 19               |
| 26,02               | 3,422         | 15               |
| 26,82               | 3,322         | 19               |
| 27,51               | 3,239         | 16               |

2. Procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on l'on soumet l'agomélatine à un broyage mécanique dit « de haute énergie ».
3. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif la forme cristalline V de l'agomélatine selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
4. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 3 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.
5. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 3 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de paniques, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.



**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N  J. / J..  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W 240899

|                                                                                                                                                                                                                     |                      |                                          |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|----------|
| Vos références pour ce dossier<br><i>(facultatif)</i>                                                                                                                                                               |                      | 2009X-F5                                 |          |
| N  D'ENREGISTREMENT NATIONAL                                                                                                                                                                                        |                      | 05 08 278                                |          |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)<br>NOUVELLE FORME CRISTALLINE V DE L'AGOMELATINE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT                        |                      |                                          |          |
| LE(S) DEMANDEUR(S) :<br>LES LABORATOIRES SERVIER<br>Direction Brevets<br>12, place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCE                                                                                |                      |                                          |          |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N  1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                      |                                          |          |
| Nom                                                                                                                                                                                                                 |                      | COQUEREL                                 |          |
| Pr noms                                                                                                                                                                                                             |                      | Gérard                                   |          |
| Adresse                                                                                                                                                                                                             | Rue                  | 192, rue de l'Eglise                     |          |
|                                                                                                                                                                                                                     | Code postal et ville | 76520                                    | BOOS     |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>                                                                                                                                                                          |                      |                                          |          |
| Nom                                                                                                                                                                                                                 |                      | LINOL                                    |          |
| Pr noms                                                                                                                                                                                                             |                      | Julie                                    |          |
| Adresse                                                                                                                                                                                                             | Rue                  | 15, avenue Clustellain - Appartement 180 |          |
|                                                                                                                                                                                                                     | Code postal et ville | 76600                                    | ROUEN    |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>                                                                                                                                                                          |                      |                                          |          |
| Nom                                                                                                                                                                                                                 |                      | SOUVIE                                   |          |
| Pr noms                                                                                                                                                                                                             |                      | Jean-Claude                              |          |
| Adresse                                                                                                                                                                                                             | Rue                  | 36, avenue Foch                          |          |
|                                                                                                                                                                                                                     | Code postal et ville | 76600                                    | LE HAVRE |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>                                                                                                                                                                          |                      |                                          |          |
| DATE ET SIGNATURE(S)<br>DU (DES) DEMANDEUR(S)<br>OU DU MANDATAIRE<br>(Nom et qualité du signataire)<br>Courbevoie, le 3 août 2005<br><br>Catherine KUEHM-CAUBFRE<br>Ingénieur Brevets                               |                      |                                          |          |

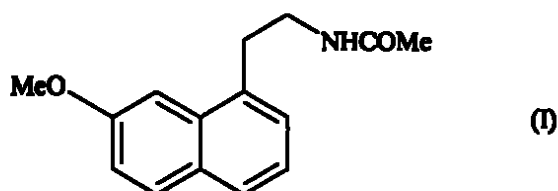
La loi n 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**NEW CRYSTALLINE FORM V OF AGOMELATINE,  
A PROCESS FOR ITS PREPARATION  
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT**

**LES LABORATOIRES SERVIER  
12, Place de la Défense  
92415 COURBEVOIE Cedex  
FRANCE**

**INVENTORS :      COQUEREL Gérard  
                         LINOL Julie  
                         SOUVIE Jean-Claude**

The present invention relates to a new crystalline form V of agomelatine, or *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, of formula (I) :



a process for its preparation and pharmaceutical compositions containing it.

- 5 Agomelatine, or *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, has valuable pharmacological properties.

Indeed it has the double feature of being, on the one hand, an agonist of melatoninergic system receptors and, on the other hand, an antagonist of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor. Those properties confer activity in the central nervous system and, more especially, in the  
10 treatment of severe depression, seasonal affective disorders, sleep disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue resulting from jetlag, appetite disorders and obesity.

Agomelatine, its preparation and its therapeutic use have been described in European Patent Specification EP 0 447 285.

- 15 In view of the pharmaceutical value of this compound, it has been important to be able to obtain it with excellent purity, with well defined crystalline form, perfectly reproducible, which as a result exhibits valuable characteristics in terms of dissolution and formulation and sufficiently stable to allow its storage for long periods without particular requirements for temperature, light, humidity or oxygen level.
- 20 Patent Specification EP 0 447 285 describes the preparation of agomelatine in eight steps, starting from 7-methoxy-1-tetralone. However, that document does not specify the conditions for obtaining agomelatine in a form that exhibits those characteristics in a reproducible manner.

The Applicant has now developed a new synthesis process that allows agomelatine to be obtained in a well defined, perfectly reproducible crystalline form that especially exhibits valuable characteristics for dissolution and formulation.

5 More specifically, the present invention relates to the crystalline form V of the compound of formula (I), characterised by the following powder X-ray diffraction diagram, measured using a Siemens D5005 diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of inter-planar distance d, Bragg's angle 2 theta, intensity and relative intensity (expressed as a percentage of the most intense ray) :

| 2-Theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensité<br>(%) |
|---------------------|---------------|------------------|
| 9.84                | 8.979         | 17               |
| 12.40               | 7.134         | 15               |
| 13.31               | 6.646         | 19               |
| 15.14               | 5.848         | 18               |
| 15.98               | 5.543         | 18               |
| 16.62               | 5.329         | 19               |
| 17.95               | 4.939         | 100              |
| 18.88               | 4.697         | 65               |
| 20.49               | 4.332         | 24               |
| 20.99               | 4.228         | 34               |
| 23.07               | 3.852         | 39               |
| 23.44               | 3.792         | 36               |
| 24.28               | 3.663         | 58               |
| 25.10               | 3.545         | 19               |
| 26.02               | 3.422         | 15               |
| 26.82               | 3.322         | 19               |
| 27.51               | 3.239         | 16               |

10 The invention relates also to a process for the preparation of the crystalline form V of the compound of formula (I), which process is characterised in that agomelatine is subjected to a mechanical grinding which is said to be "of high energy".  
In the crystallisation process according to the invention it is possible to use the compound of formula (I) obtained by any process.

The invention relates also to another process for the preparation of the crystalline form V of the compound of formula (I), which process is characterised in that agomelatine is heated until complete melting, then immediately put at room temperature and simultaneously a small quantity of crystalline form V of compound of formula (I) freshly

5 prepared is added, and the mixture is cooled until crystallisation is complete.

Preferably, in that second crystallisation process according to the invention, agomelatine will be melted at 110°C.

The amount of crystalline form V added in that second process according to the invention will be preferably contained between 1/100 and 1/50 of agomelatine weight.

10 In that second crystallisation process according to the invention, it is possible to use the compound of formula (I) obtained by any process.

An advantage of obtaining that crystalline form is that it allows the preparation of pharmaceutical formulations having a consistent and reproducible composition, which as a result exhibits valuable characteristics in terms of dissolution which is especially

15 advantageous when the formulations are to be used for oral administration.

A pharmacological study of the form V so obtained has demonstrated that it has substantial activity in respect of the central nervous system and in respect of microcirculation, enabling it to be established that the crystalline form V of agomelatine is useful in the treatment of stress, sleep disorders, anxiety, severe depression, seasonal affective

20 disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, pain, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, and in cerebral circulation disorders. In another field of

25 activity, it appears that the crystalline V form of agomelatine can be used in the treatment of sexual dysfunction, that it has ovulation-inhibiting and immunomodulating properties and that it lends itself to use in the treatment of cancers.

The crystalline form V of agomelatine will preferably be used in the treatment of severe depression, seasonal affective disorders, sleep disorders, cardiovascular pathologies,

30 insomnia and fatigue due to jetlag, appetite disorders and obesity.

The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient the crystalline form V of agomelatine together with one or more appropriate inert, non-toxic excipients. Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned, more especially, those which are suitable for oral, parenteral  
5 (intravenous or subcutaneous) or nasal administration, tablets or dragées, granules, sublingual tablets, gelatin capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable preparations, drinkable suspensions and disintegrable pastes.

The useful dosage can be adapted according to the nature and the severity of the disorder, the administration route and the age and weight of the patient. The dosage varies from  
10 0.1 mg to 1 g per day in one or more administrations.

The Examples below illustrate the invention but do not limit it in any way.

**Example 1 : Crystalline form V of *N*-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide**

100 g of *N*-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide are put in a mechanical grinder of the vario-planetary mill type for about 6 hours and the solid obtained is characterised by the  
15 following powder X-ray diffraction diagram, measured using a Siemens D5005 diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of inter-planar distance *d*, Bragg's angle 2 theta, intensity and relative intensity (expressed as a percentage of the most intense ray) :

| 2-Theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensité<br>(%) |
|---------------------|---------------|------------------|
| 9.84                | 8.979         | 17               |
| 12.40               | 7.134         | 15               |
| 13.31               | 6.646         | 19               |
| 15.14               | 5.848         | 18               |
| 15.98               | 5.543         | 18               |
| 16.62               | 5.329         | 19               |
| 17.95               | 4.939         | 100              |
| 18.88               | 4.697         | 65               |
| 20.49               | 4.332         | 24               |
| 20.99               | 4.228         | 34               |
| 23.07               | 3.852         | 39               |
| 23.44               | 3.792         | 36               |
| 24.28               | 3.663         | 58               |
| 25.10               | 3.545         | 19               |
| 26.02               | 3.422         | 15               |
| 26.82               | 3.322         | 19               |
| 27.51               | 3.239         | 16               |

**Example 2 : Crystalline form V of *N*-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide**

4 g of *N*-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide are put in a ventilated incubator at 110°C. After 1 hour at 110°C, the product is immediately placed at room temperature and seeded with  
5 0.05 g of crystalline form V of *N*-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide structurally pure obtained by mechanical grinding of high energy. After 5 minutes, the crystallisation is complete and the solid obtained is characterised by the following powder X-ray diffraction diagram, measured using a Siemens D5005 diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of inter-planar distance *d*, Bragg's angle 2 theta, intensity and relative intensity  
10 (expressed as a percentage of the most intense ray) :

| 2-Theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensité<br>(%) |
|---------------------|---------------|------------------|
| 9.84                | 8.979         | 17               |
| 12.40               | 7.134         | 15               |
| 13.31               | 6.646         | 19               |
| 15.14               | 5.848         | 18               |
| 15.98               | 5.543         | 18               |
| 16.62               | 5.329         | 19               |
| 17.95               | 4.939         | 100              |
| 18.88               | 4.697         | 65               |
| 20.49               | 4.332         | 24               |
| 20.99               | 4.228         | 34               |
| 23.07               | 3.852         | 39               |
| 23.44               | 3.792         | 36               |
| 24.28               | 3.663         | 58               |
| 25.10               | 3.545         | 19               |
| 26.02               | 3.422         | 15               |
| 26.82               | 3.322         | 19               |
| 27.51               | 3.239         | 16               |

**Example 3 : Pharmaceutical composition**

Formulation for the preparation of 1000 tablets each containing a dose of 25 mg :

|    |                                     |       |
|----|-------------------------------------|-------|
|    | Compound of Example 1 or 2 .....    | 25 g  |
| 5  | Lactose monohydrate.....            | 62 g  |
|    | Magnesium stearate .....            | 1.3 g |
|    | Maize starch.....                   | 26 g  |
|    | Maltodextrines .....                | 9 g   |
|    | Silica, colloidal anhydrous .....   | 0.3 g |
| 10 | Sodium starch glycolate type A..... | 4 g   |
|    | Stearic acid .....                  | 2.6 g |

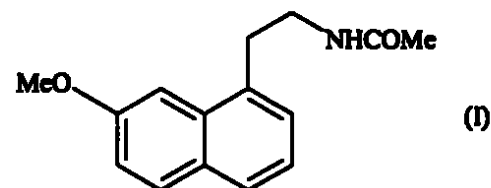
**Example 4 : Pharmaceutical composition**

Formulation for the preparation of 1000 tablets each containing a dose of 25 mg :

|   |                                   |       |
|---|-----------------------------------|-------|
|   | Compound of Example 1 or 2 .....  | 25 g  |
|   | Lactose monohydrate.....          | 62 g  |
| 5 | Magnesium stearate .....          | 1.3 g |
|   | Povidone .....                    | 9 g   |
|   | Silica, colloidal anhydrous ..... | 0.3 g |
|   | Sodium cellulose glycolate.....   | 30 g  |
|   | Stearic acid .....                | 2.6 g |

**CLAIMS**

1. Crystalline form V of agomelatine of formula (I) :



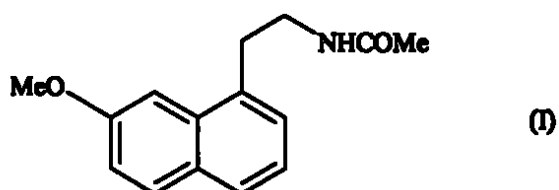
5 characterised by the following powder X-ray diffraction diagram, measured using a diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of inter-planar distance d, Bragg's angle 2 theta, intensity and relative intensity (expressed as a percentage with respect to the most intense ray) :

| 2-Theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensité<br>(%) |
|---------------------|---------------|------------------|
| 9.84                | 8.979         | 17               |
| 12.40               | 7.134         | 15               |
| 13.31               | 6.646         | 19               |
| 15.14               | 5.848         | 18               |
| 15.98               | 5.543         | 18               |
| 16.62               | 5.329         | 19               |
| 17.95               | 4.939         | 100              |
| 18.88               | 4.697         | 65               |
| 20.49               | 4.332         | 24               |
| 20.99               | 4.228         | 34               |
| 23.07               | 3.852         | 39               |
| 23.44               | 3.792         | 36               |
| 24.28               | 3.663         | 58               |
| 25.10               | 3.545         | 19               |
| 26.02               | 3.422         | 15               |
| 26.82               | 3.322         | 19               |
| 27.51               | 3.239         | 16               |

2. Process for the preparation of the crystalline form V of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that agomelatine is subjected to a mechanical grinding which is said to be "of high energy".
3. Process for the preparation of the crystalline form V of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that agomelatine is heated until complete melting, then immediately put at room temperature and simultaneously a small quantity of crystalline form V of compound of formula (I) freshly prepared is added, and the mixture is cooled until crystallisation is complete.
4. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient crystalline form V of agomelatine according to claim 1, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic carriers.
5. Pharmaceutical compositions according to claim 4 for use in the manufacture of a medicament for the treatment of melatoninerger disorders.
6. Pharmaceutical compositions according to claim 4 for use in the manufacture of a medicament for the treatment of sleep disorders, stress, anxiety, seasonal affective disorders or severe depression, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, cerebral circulation disorders, and also in sexual dysfunction, as ovulation inhibitors, immunomodulators and cancers.

**NEW CRYSTALLINE FORM V OF AGOMELATINE,  
A PROCESS FOR ITS PREPARATION  
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT**

Crystalline form V of the compound of formula (I) :



5

characterised by its powder X-ray diffraction diagram.

Medicaments.

22

**PATENTE DE INVENCION**

---

**Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER**

**Título: Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.**

**COPIA OFICIAL TRADUCIDA**

23

20098-F5  
23

**INPI**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE INVENCION**

**CERTIFICADO DE UTILIDAD  
CERTIFICADO DE ADICIÓN**

**COPIA OFICIAL**

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

Hecho en Paris, a 21 de Febrero de 2006

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**

26 bis rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cédex 08  
Téléfono: 33.1.53.04.53.04  
Fax: 33.1.53.04.45.23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

creado por la ley nº 51-444 del 19 de abril de 1951

46

## Primera solicitud

INPI

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

**SOLICITUD DE CONCESSION**  
Página 1 de 2

Entrega del expediente: el 3 de Agosto 2005  
En : 75 INPI PARIS 26 bis SP  
Nº de Registro : 0508278  
Fecha de solicitud : 3 de Agosto de 2005  
Sus referencias para este expediente: 20098-F5

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

**LES LABORATORIOS 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:

**NUEVA FORMA CRISTALINA V DE LA AGOMELATINA, SU  
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES  
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN.**

5.- Solicitante :

☒ Persona jurídica

Nombre o

denominación social:

**LES LABORATOIRES SERVIER**

Dirección o sede:

Calle :

**12 place de La Défense**

Código postal

y ciudad :

**92415 COURBEVOIE CÉDEX**

País :

**FRANCIA**

Nacionalidad : Francesa

Nº teléfono : 01.55.72.60.00

Nº fax : 01.55.72.72.13

Primera solicitud

INPI

**PATENTE DE INVENCION  
CERTIFICADO DE UTILIDAD**

**SOLICITUD DE CONCESSION  
Página 2 de 2**

Entrega del expediente: el 3 de Agosto de 2005

En : 75 INPI PARIS 26 bis SP

Nº de Registro : 0508278

6.- Mandatario:

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| Apellido :               | KUEHM-CAUBERE            |
| Nombre:                  | Catherine                |
| Despacho o Sociedad:     | LES LABORATOIRES SERVIER |
| Dirección: Calle :       | 12 place de La Défense   |
| Código postal y ciudad : | 92415 COURBEVOIE CÉDEX   |
| País                     | FRANCIA                  |
| N ° teléfono :           | 01.55.72.60.00           |
| Nº fax :                 | 01.55.72.72.13           |

7.- Inventores : Los inventores son necesariamente personas físicas.

Los solicitantes y los inventores son las mismas personas :

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)

Catherine KUEHM-CAUBERE , Ingeniero de Patentes

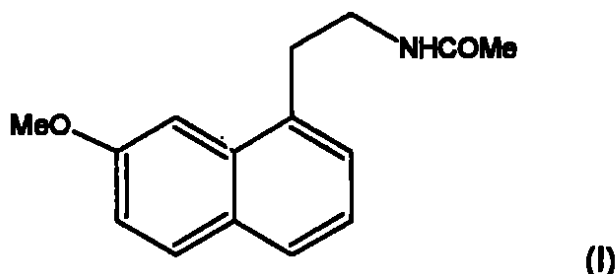
(Firma)

Visado de la Administración o del INPI

(Firma)

# **NUEVA FORMA CRISTALINA V DE AGOMELATINA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina III de agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):



10 a su procedimiento de preparación, así como a las composiciones farmacéuticas que la contienen.

La agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, posee propiedades farmacológicas interesantes.

15 En efecto, presenta la doble particularidad de ser, por una parte, agonista sobre los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT<sub>2b</sub>. Estas propiedades le confieren actividad sobre el sistema nervioso central y más particularmente en el tratamiento de la depresión mayor, de depresiones estacionales, de trastornos del sueño, de patologías  
20 cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, del insomnio y la fatiga por desfase horario, de trastornos del apetito y de la obesidad.

La agomelatina, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritas en la patente europea EP 0 447 285.

25 Habida cuenta del interés farmacéutico por este compuesto, era primordial obtenerla con una excelente pureza, y particularmente bajo una forma perfectamente reproducible, presentando las interesantes características de su facilidad de formulación permitiendo un almacenamiento prolongado sin  
30 condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o porcentaje de oxígeno.

La patente EP 0 447 285 describe la obtención de agomelatina en ocho etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona. Sin embargo, este documento no precisa

*[Handwritten signature]*

las condiciones de obtención de agomelatina bajo una forma que presente estas características de forma reproducible.

5 La firma solicitante ha puesto ahora a punto un procedimiento de obtención de agomelatina bajo una forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible y que, de hecho, presenta interesantes características de facilidad de formulación.

10 Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I), caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa en porcentaje con relación a la línea más intensa):

| 2-theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensidad<br>(%) |
|---------------------|---------------|-------------------|
| 9,84                | 8,979         | 17                |
| 12,40               | 7,134         | 15                |
| 13,31               | 6,646         | 19                |
| 15,14               | 5,848         | 18                |
| 15,98               | 5,543         | 18                |
| 16,62               | 5,329         | 19                |
| 17,95               | 4,939         | 100               |
| 18,88               | 4,697         | 65                |
| 20,49               | 4,332         | 24                |
| 20,99               | 4,228         | 34                |
| 23,07               | 3,852         | 39                |
| 23,44               | 3,792         | 36                |
| 24,28               | 3,663         | 58                |
| 25,10               | 3,545         | 19                |
| 26,02               | 3,422         | 15                |
| 26,82               | 3,322         | 19                |
| 27,51               | 3,239         | 16                |

15

La invención se extiende igualmente al procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque se somete la agomelatina a un triturado mecánico denominado "de alta energía".

30

En el procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar el compuesto de fórmula (I) obtenido por cualquier procedimiento.

La obtención de esta forma cristalina tiene por ventaja permitir la  
5 preparación de formulaciones farmacéuticas con una composición constante y reproducible, presentando características de disolución particularmente interesantes, lo cual resulta particularmente ventajoso cuando estas formulaciones están destinadas para la administración oral.

10 El estudio farmacológico de la forma V así obtenida ha demostrado una importante actividad sobre el sistema nervioso central, así como sobre la microcirculación, lo cual permite establecer su utilidad en el tratamiento del estrés, de trastornos del sueño, de la ansiedad, de la depresión mayor, de depresiones estacionales, de patologías cardiovasculares, patologías del  
15 sistema digestivo, del insomnio y la fatiga por desfase horario, de la esquizofrenia, de ataques de pánico, de melancolía, de trastornos del apetito, de la obesidad, del insomnio, del dolor, de trastornos psicóticos, la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, las diversas alteraciones relacionadas con el envejecimiento normal o patológico, de la  
20 migraña, de pérdidas de memoria, de la enfermedad de Alzheimer, así como de trastornos de la circulación cerebral. En otro ámbito de actividad, resulta que en el tratamiento, la forma V de la agomelatina puede utilizarse en casos de disfunción sexual, que presenta propiedades de inhibición de la ovulación, como inmunomodulador y que es susceptible de ser utilizada en el tratamiento del  
25 cáncer.

Preferentemente, la forma cristalina V de agomelatina se utilizará en el tratamiento de la depresión mayor, de depresiones estacionales, de trastornos del sueño, de patologías cardiovasculares, de patologías del sistema digestivo,  
30 del insomnio y la fatiga por desfase horario, de trastornos del apetito y de la obesidad.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I)  
35 junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y adecuados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se pueden citar más en particular aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas,

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

- 5 La posología útil se adapta según la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración, así como la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 0,1 mg a 1 g al día en una o varias tomas.

- 10 Los ejemplos dados a continuación ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

**Ejemplo 1: Forma cristalina V de la N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida**

- 15 100 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida se colocaron en un triturador mecánico tipo "vario-planetary mill" durante aproximadamente 6 horas y el sólido obtenido se caracteriza por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa (expresada en porcentaje con relación a la línea más intensa):

| 2-theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensidad<br>(%) |
|---------------------|---------------|-------------------|
| 9,84                | 8,979         | 17                |
| 12,40               | 7,134         | 15                |
| 13,31               | 6,646         | 19                |
| 15,14               | 5,848         | 18                |
| 15,98               | 5,543         | 18                |
| 16,62               | 5,329         | 19                |
| 17,95               | 4,939         | 100               |
| 18,88               | 4,697         | 65                |
| 20,49               | 4,332         | 24                |
| 20,99               | 4,228         | 34                |
| 23,07               | 3,852         | 39                |
| 23,44               | 3,792         | 36                |
| 24,28               | 3,663         | 58                |
| 25,10               | 3,545         | 19                |
| 26,02               | 3,422         | 15                |
| 26,82               | 3,322         | 19                |
| 27,51               | 3,239         | 16                |

**Ejemplo 2: Composición farmacéutica**

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados con 25 mg:

|    |                                             |       |
|----|---------------------------------------------|-------|
| 5  | Compuesto del Ejemplo 1.....                | 25 g  |
|    | Lactosa, monohidrato.....                   | 62 g  |
|    | Estearato de magnesio.....                  | 1,3 g |
|    | Almidón de maíz.....                        | 26 g  |
|    | Maltodextrinas.....                         | 9 g   |
| 10 | Sílice coloidal anhidra.....                | 0,3 g |
|    | Almidón de maíz pregelatinizado tipo A..... | 4 g   |
|    | Acido esteárico.....                        | 2,6 g |

**Ejemplo 3: Composición farmacéutica**

15

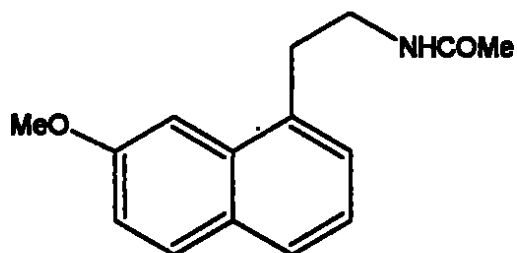
Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados con 25 mg:

|    |                                  |       |
|----|----------------------------------|-------|
|    | Compuesto del Ejemplo 1.....     | 25 g  |
|    | Lactosa, monohidrato.....        | 62 g  |
| 20 | Estearato de magnesio.....       | 1,3 g |
|    | Povidona.....                    | 9 g   |
|    | Sílice coloidal anhidra.....     | 0,3 g |
|    | Glicolato de celulosa sodio..... | 30 g  |
|    | Acido esteárico.....             | 2,6 g |

25

## REIVINDICACIONES

1. Fórmula cristalina V de la agomelatina de fórmula (I):



(I)

5

caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa expresada en porcentaje con relación a la línea más intensa):

10

| 2-theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensidad<br>(%) |
|---------------------|---------------|-------------------|
| 9,84                | 8,979         | 17                |
| 12,40               | 7,134         | 15                |
| 13,31               | 6,646         | 19                |
| 15,14               | 5,848         | 18                |
| 15,98               | 5,543         | 18                |
| 16,62               | 5,329         | 19                |
| 17,95               | 4,939         | 100               |
| 18,88               | 4,697         | 65                |
| 20,49               | 4,332         | 24                |
| 20,99               | 4,228         | 34                |
| 23,07               | 3,852         | 39                |
| 23,44               | 3,792         | 36                |
| 24,28               | 3,663         | 58                |
| 25,10               | 3,545         | 19                |
| 26,02               | 3,422         | 15                |
| 26,82               | 3,322         | 19                |
| 27,51               | 3,239         | 16                |

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se somete la

agomelatina a un triturado mecánico denominado "de alta energía".

3. Composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, la forma cristalina V de agomelatina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
- 5
4. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 3 útiles en la fabricación de medicamentos para tratar trastornos del sistema melatoninérgico.
- 10
5. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 3 útiles en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de trastornos del sueño; del estrés, de la ansiedad, de depresiones estacionales o de la depresión mayor, de patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, del insomnio y la fatiga por desfase horario, de la esquizofrenia, de ataques de pánico, de melancolía, de trastornos del apetito, de la obesidad, del insomnio, de trastornos psicóticos, de la epilepsia, de la diabetes, de la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, de diversas alteraciones relacionadas con el envejecimiento normal o patológico, de migrañas, de pérdidas de memoria, de la enfermedad de Alzheimer, de trastornos de la circulación cerebral, así como en disfunciones sexuales, como inhibidores de la ovulación, como inmunomoduladores y en el tratamiento del cáncer.
- 15
- 20

**RESUMEN**

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina V de agomelatina, a su procedimiento de preparación, así como a las composiciones farmacéuticas que la contienen como principio activo. La obtención de esta forma cristalina tiene por ventaja permitir la preparación de formulaciones farmacéuticas con una composición constante y reproducible, presentando características de disolución particularmente interesantes, lo cual resulta particularmente ventajoso cuando estas formulaciones están destinadas para la administración oral.

Recibida el 26/08/05

**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: 20098-F5

Número de Registro nacional: 0508277

Título de la invención:

**NUEVA FORMA CRISTALINA V DE LA AGOMELATINA, 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 :** (indicar arriba a la derecha "página n° /1" si hay mas de tres inventores, utilice un formulario idéntico y numere cada página indicando el número total de páginas).

Apellido: COQUEREL  
Nombre: Gérard  
Dirección : Calle: 192, rue de l'Eglise  
Código postal y ciudad : 76520 BOOS

Apellido: LINOL  
Nombre: Julie  
Dirección : Calle : 15, avenue Chastellain – Appartement 180  
Código postal y ciudad : 76000 ROUEN

Apellido: SOUVIE  
Nombre: Jean-Claude  
Dirección : Calle : 36, avenue Foch  
Código postal y ciudad : 76600 LE HAVRE

Fecha y firma del solicitante

o del mandatario (nombre y cargo del firmante)

Courbevoie, el 3 de agosto 2005

(firma)

Catherine KUEHM-CAUBERE Ingeniero de Patentes

**PATENTE DE INVENCION**

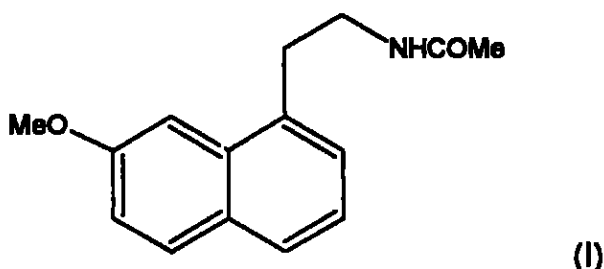
---

Solicitante: **LES LABORATOIRES SERVIER**  
Título: **Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.**

**DESCRIPCION**

**NUEVA FORMA CRISTALINA V DE AGOMELATINA, PROCEDIMIENTO  
PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA  
CONTIENEN**

5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina III de agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):



10 a su procedimiento de preparación, así como a las composiciones farmacéuticas que la contienen.

La agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, posee propiedades farmacológicas interesantes.

15 En efecto, presenta la doble particularidad de ser, por una parte, agonista sobre los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT<sub>2c</sub>. Estas propiedades le confieren actividad sobre el sistema nervioso central y más particularmente en el tratamiento de la depresión mayor, de depresiones estacionales, de trastornos del sueño, de patologías  
20 cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, del insomnio y la fatiga por desfase horario, de trastornos del apetito y de la obesidad.

La agomelatina, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritas en la patente europea EP 0 447 285.

25 Habida cuenta del interés farmacéutico por este compuesto, era primordial obtenerla con una excelente pureza, y particularmente bajo una forma perfectamente reproducible, presentando las interesantes características de su facilidad de formulación permitiendo un almacenamiento prolongado sin  
30 condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o porcentaje de oxígeno.

La patente EP 0 447 285 describe la obtención de agomelatina en ocho etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona. Sin embargo, este documento no precisa

32

las condiciones de obtención de agomelatina bajo una forma que presente estas características de forma reproducible.

La firma solicitante ha puesto ahora a punto un procedimiento de obtención de agomelatina bajo una forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible y que, de hecho, presenta interesantes características de facilidad de formulación.

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I), caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa en porcentaje con relación a la línea más intensa):

| 2-theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensidad<br>(%) |
|---------------------|---------------|-------------------|
| 9,84                | 8,979         | 17                |
| 12,40               | 7,134         | 15                |
| 13,31               | 6,646         | 19                |
| 15,14               | 5,848         | 18                |
| 15,98               | 5,543         | 18                |
| 16,62               | 5,329         | 19                |
| 17,95               | 4,939         | 100               |
| 18,88               | 4,697         | 65                |
| 20,49               | 4,332         | 24                |
| 20,99               | 4,228         | 34                |
| 23,07               | 3,852         | 39                |
| 23,44               | 3,792         | 36                |
| 24,28               | 3,663         | 58                |
| 25,10               | 3,545         | 19                |
| 26,02               | 3,422         | 15                |
| 26,82               | 3,322         | 19                |
| 27,51               | 3,239         | 16                |

15

La invención se extiende igualmente al procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque se somete la agomelatina a un triturado mecánico denominado "de alta energía".

En el procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar el compuesto de fórmula (I) obtenido por cualquier procedimiento.

La obtención de esta forma cristalina tiene por ventaja permitir la  
5 preparación de formulaciones farmacéuticas con una composición constante y reproducible, presentando características de disolución particularmente interesantes, lo cual resulta particularmente ventajoso cuando estas formulaciones están destinadas para la administración oral.

10 El estudio farmacológico de la forma V así obtenida ha demostrado una importante actividad sobre el sistema nervioso central, así como sobre la microcirculación, lo cual permite establecer su utilidad en el tratamiento del estrés, de trastornos del sueño, de la ansiedad, de la depresión mayor, de  
15 depresiones estacionales, de patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, del insomnio y la fatiga por desfase horario, de la esquizofrenia, de ataques de pánico, de melancolía, de trastornos del apetito, de la obesidad, del insomnio, del dolor, de trastornos psicóticos, la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, las diversas alteraciones relacionadas con el envejecimiento normal o patológico, de  
20 migraña, de pérdidas de memoria, de la enfermedad de Alzheimer, así como de trastornos de la circulación cerebral. En otro ámbito de actividad, resulta que en el tratamiento, la forma V de la agomelatina puede utilizarse en casos de disfunción sexual, que presenta propiedades de inhibición de la ovulación, como inmunomodulador y que es susceptible de ser utilizada en el tratamiento del  
25 cáncer.

Preferentemente, la forma cristalina V de agomelatina se utilizará en el tratamiento de la depresión mayor, de depresiones estacionales, de trastornos del sueño, de patologías cardiovasculares, de patologías del sistema digestivo,  
30 del insomnio y la fatiga por desfase horario, de trastornos del apetito y de la obesidad.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I)  
35 junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y adecuados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se pueden citar más en particular aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas,

AC

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

- 5 La posología útil se adapta según la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración, así como la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 0,1 mg a 1 g al día en una o varias tomas.

- 10 Los ejemplos dados a continuación ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

**Ejemplo 1: Forma cristalina V de la N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida**

- 15 100 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida se colocaron en un triturador mecánico tipo "vario-planetary mill" durante aproximadamente 6 horas y el sólido obtenido se caracteriza por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa (expresada en porcentaje con relación a la línea más intensa):

| 2-theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensidad<br>(%) |
|---------------------|---------------|-------------------|
| 9,84                | 8,979         | 17                |
| 12,40               | 7,134         | 15                |
| 13,31               | 6,646         | 19                |
| 15,14               | 5,848         | 18                |
| 15,98               | 5,543         | 18                |
| 16,62               | 5,329         | 19                |
| 17,95               | 4,939         | 100               |
| 18,88               | 4,697         | 65                |
| 20,49               | 4,332         | 24                |
| 20,99               | 4,228         | 34                |
| 23,07               | 3,852         | 39                |
| 23,44               | 3,792         | 36                |
| 24,28               | 3,663         | 58                |
| 25,10               | 3,545         | 19                |
| 26,02               | 3,422         | 15                |
| 26,82               | 3,322         | 19                |
| 27,51               | 3,239         | 16                |

12

**PATENTE DE INVENCION**

---

**Solicitante:** LES LABORATOIRES SERVIER

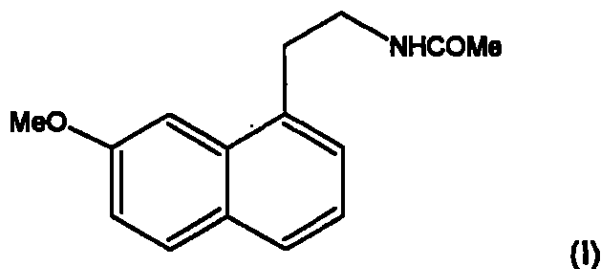
**Título:** Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

**REIVINDICACIONES**

~~4A~~

REIVINDICACIONES

1. Fórmula cristalina V de la agomelatina de fórmula (I):



5

caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa expresada en porcentaje con relación a la línea más intensa):

10

| 2-theta (°)<br>exp. | d (Å)<br>exp. | Intensidad<br>(%) |
|---------------------|---------------|-------------------|
| 9,84                | 8,979         | 17                |
| 12,40               | 7,134         | 15                |
| 13,31               | 6,646         | 19                |
| 15,14               | 5,848         | 18                |
| 15,98               | 5,543         | 18                |
| 16,62               | 5,329         | 19                |
| 17,95               | 4,939         | 100               |
| 18,88               | 4,697         | 65                |
| 20,49               | 4,332         | 24                |
| 20,99               | 4,228         | 34                |
| 23,07               | 3,852         | 39                |
| 23,44               | 3,792         | 36                |
| 24,28               | 3,663         | 58                |
| 25,10               | 3,545         | 19                |
| 26,02               | 3,422         | 15                |
| 26,82               | 3,322         | 19                |
| 27,51               | 3,239         | 16                |

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se somete la

~~45~~

agomelatina a un triturado mecánico denominado "de alta energía".

3. Composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, la forma cristalina V de agomelatina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
- 5
4. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 3 útiles en la fabricación de medicamentos para tratar trastornos del sistema melatoninérgico.
- 10
5. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 3 útiles en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de trastornos del sueño, del estrés, de la ansiedad, de depresiones estacionales o de la depresión mayor, de patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, del insomnio y la fatiga por desfase horario, de la esquizofrenia, de ataques de pánico, de melancolía, de trastornos del apetito, de la obesidad, del insomnio, de trastornos psicóticos, de la epilepsia, de la diabetes, de la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, de diversas alteraciones relacionadas con el envejecimiento normal o patológico, de migrañas, de pérdidas de memoria, de la enfermedad de Alzheimer, de trastornos de la circulación cerebral, así como en disfunciones sexuales, como inhibidores de la ovulación, como inmunomoduladores y en el tratamiento del cáncer.
- 15
- 20

**PATENTE DE INVENCION**

---

**Solicitante:** LES LABORATOIRES SERVIER  
**Título:** Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

**RESUMEN**

AT

**RESUMEN**

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina V de agomelatina, a su procedimiento de preparación, así como a las composiciones farmacéuticas que la contienen como principio activo. La obtención de esta forma cristalina tiene por ventaja permitir la preparación de formulaciones farmacéuticas con una composición constante y reproducible, presentando características de disolución particularmente interesantes, lo cual resulta particularmente ventajoso cuando estas formulaciones están destinadas para la administración oral.

**PATENTE DE INVENCION**

---

**Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER****Título: Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.****RECIBO DE PAGO**

42

47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 08-074815- -00000-0000  
Fec: 2006-07-31 16:17:18 Dep. 8020 NUECREACIONES  
TIt. 2 PATENTES  
Eve: 1 REGDEPOSITO  
Act: 411 PRESENTACION Folio: 73

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 33,532  
FECHA : JULIO 21 DE 2006

\*\*\*\*\* C O N S I G N A C I O N \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PASO    | BANCO         | CUENTA      | No. PASO | FECHA PASO | Vr. PASO   |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|------------|
| ALEXANDER BARRETO | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 51077855 | 21/07/2006 | 869,000.00 |
| ALEXANDER BARRETO | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 53816133 | 21/07/2006 | 10,500.00  |

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

| CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------------------------------------|----------------|
| 1 30005-01-01 SOLICITUDES           |                |
| 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00     |
| TOTAL :                             | \$ 463,000.00  |

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

50

**PATENTE DE INVENCION**

---

Solicitante: **LES LABORATOIRES SERVIER**

Título: **Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.**

**COMPROBANTE DE PAGO  
PRIORIDAD**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-074815- 00000-0000  
Rec 2006-07-31 18:17:18 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra 2 PATENTES  
Eve: 1 REGDEPOSITO  
Act 411 PRESENTACION Folio: 73

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 53,533  
FECHA : JULIO 21 DE 2006

##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO  |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|-----------|
| ALEXANDER BARRETO | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 51077895 | 21/07/2006 | 849,000.  |
| ALEXANDER BARRETO | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 53816133 | 21/07/2006 | 10,500.00 |

##### CONCEPTO #####

| 7. RENTISTICO             | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU | 130,000.00     |
|                           | TOTAL :                              | \$ 130,000.00  |

SUM: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. \_\_\_\_\_

50

**PATENTE DE INVENCION**

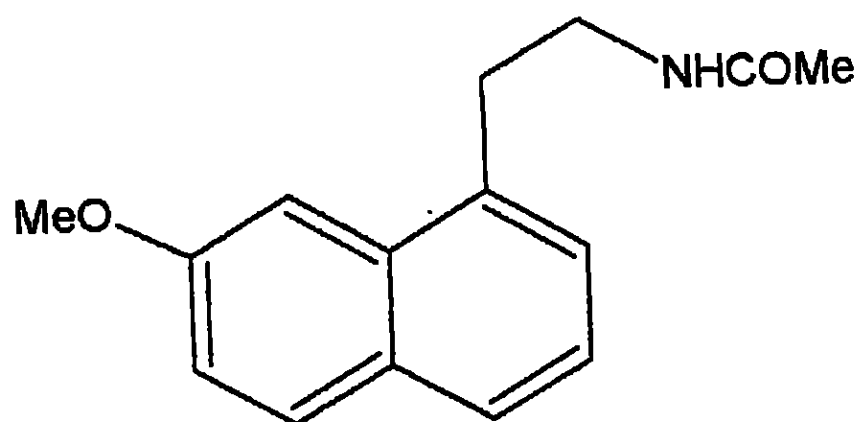
---

Solicitante: **LES LABORATOIRES SERVIER**  
Título: **Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.**

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN**

✓

53



52

|                                                                                                                                   |                    |                                                                                                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|  <b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA |                    | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION</b> |           |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                             |                    | (51) Int Cl:                                                                                                                                                            |           |
| 22) Fecha de solicitud: 28 de Julio de 2006                                                                                       |                    | (71) Solicitante(s) LES LABORATOIRES SERVIER                                                                                                                            |           |
| (30) Prioridad                                                                                                                    | (31) No. Prioridad | (32) Fecha                                                                                                                                                              | (33) País |
| SI                                                                                                                                | 75 INPI PARIS      | 26 03-Ago-05                                                                                                                                                            | FRANCIA   |
| bis SP-0508278                                                                                                                    |                    | (72) Inventor(es) Gérard COQUEREL - Julie LINOL - Jean Claude SOUVIE                                                                                                    |           |
|                                                                                                                                   |                    | (74) Apoderado: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO                                                                                                                            |           |
| (54) Título:                                                                                                                      |                    |                                                                                                                                                                         |           |

Resumen - Reivindicación(es):

7

62

53

**PATENTE DE INVENCION**

---

**Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER**

**Título: Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.**

**PODER Y CERTIFICADO DE EXISTENCIA  
(en Escritura Pública)**

63

54

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**

---

COPIA NUMERO SEIS

DE LA ESCRITURA N° 02457  
FECHA : 10 DE OCTUBRE DEL AÑO 2005

ACIO O CONTRATO  
SUSITIUION PODER

OTORGANTES :  
PALACIO CORREA GUSTAVO ADOLFO  
SERRANO CASTILLO JUAN MANUEL

**Ma. del Pilar Moreno de Alvarado**  
**NOTARIA**

6A

**AA 22484096**



**ESCRITURA PUBLICA No.**

DOS MIL CUATROCIENTOS CINCUENTA Y SIETE

**FECHA: (10) DIEZ DE OCTÚBRE**

----- 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 DI E (10) días del mes de OCTUBRE del año dos mil veco (2005), ante mí WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ HERNANDEZ

NOTARIA(O) TREINTA Y SEIS (36) DEL  
CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

## COMPARECÍO 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 Circuito 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

## 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 :**

\$ (c.) 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 *ABOGADO*

TEL 2574621

WILLIAM

OLMEDO

VELASQUEZ HERNANDEZ

**NOTARIA (OCTUBRE Y SEIS (36) (E).**

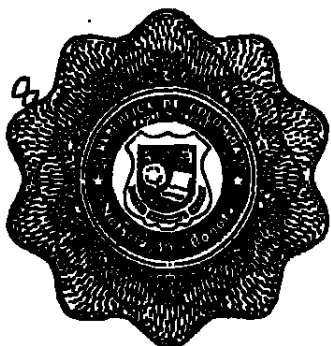
**DEL CIRCULO NOTARIAL DE BOGOTA D.C.**

*Adm.*

*adrian farrera o hipotecas/registro/inscripción poder*

NS 00158246

2457



NOTARIA 19 DE BOGOTÁ, D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA

Escritura: **1828**

MIL OCHOCIENTOS VEINTIOCHO.

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

1 3-MAR. 2005

MARZO DOS (02) DEL AÑO DOS MIL CINCO (2.005).

ACTO: PROTOCOLIZACION DOCUMENTO:

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

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

PRECIO: SIN CUANTIA.

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

OTORGANTE, COMPARECIENTE CON MINUTA EN  
DISKET.

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

NOTARIA 19 DE BOGOTÁ, D.C.  
Notario: AL. RODRIGUEZ DE  
RIVERA  
C.C. 10.135.259

SECRETARIA NO. PROTOCOLIZACION

66

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

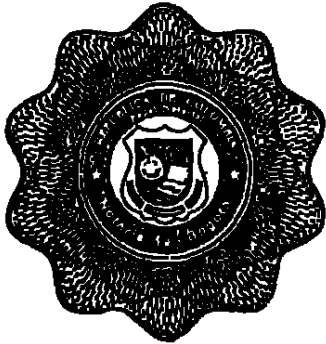
-----  
Que por medio del presente escrito solicita la Protocolización a su favor y de la Dra. **CLAUDETTE VERNOT H.** del poder que les ha sido conferido por parte de **CATHERINE BOUDOT**, en su calidad de apoderada de la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER**, una empresa constituida de acuerdo con 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

57



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.

SECRETARÍA DE JUSTICIA  
NOTARIO  
PROTOCOLIZADO  
11/06/2002 11:11:11

57

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. \_\_\_\_\_

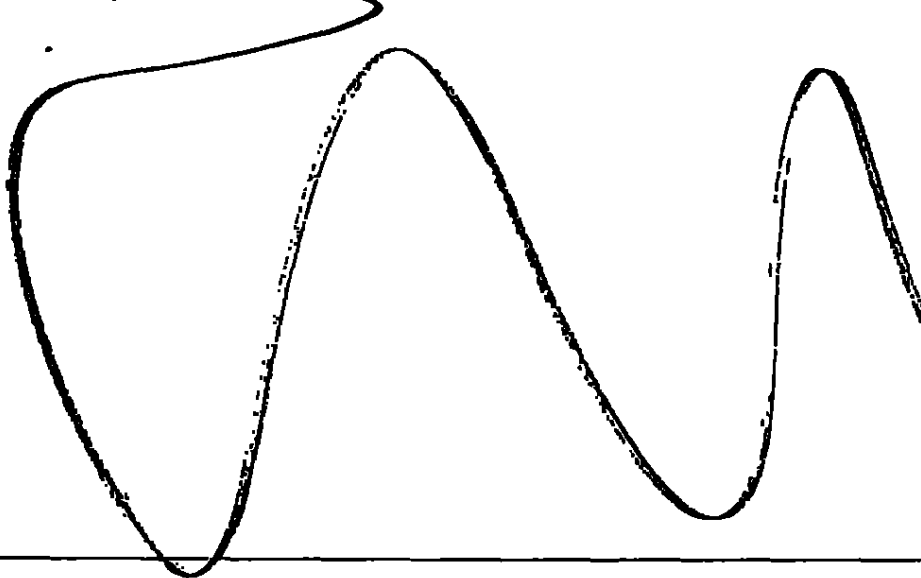
#### OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION

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 Salamanca F. - Notario

NIT. 438.402 - 9

Código Super Notariado: 1100100019

CALLE 63 No 10 - 83 PBX 542 0742 FAX: 543 0741

Fecha : 02 de MARZO

de 2005

FACTURA DE VENTA N° 054633

1828

NOTARIA 19.COM  
Norberto A. Rodriguez G.  
P.O. Box 4019 - Dto. 1100100019

Bogotá MARZO 02 de 2005 ESCRITURA No. 1828  
Contratante(s) : PALACIO CORREA GUSTAVO ADOLFO

Nit. 10,139,237  
Nit.

245

Acto o contrato : PROTOCOLIZACION  
Número de Turno : 01266-2005 Observaciones :

LIQUIDACION

DERECHOS NOTARIALES

Cuanto(s) 33.040

NOTARIALES Resol 4810/2004..... 33.040

DERECHOS DE ESCRITURACION

Hojas de la matriz 3 ..... 4,920  
1 Copia(s) de 7 hojas ..... 11,480  
Simple(s) de hojas .....  
Fotocopias .....  
Autenticaciones .....

DERECHOS DE ESCRITURACION ..... 16.400

TOTAL DERECHOS NOTARIALES Y ESCRITURACION..... 49.440

RECAUDOS E IMPUESTOS

IVA ..... 8,234  
Superintendencia de Notariado y Registro . 2,923  
Cuenta Especial para el Notariado ..... 2,923  
TOTAL RECAUDOS E IMPUESTOS ..... 14.080

TOTAL A PAGAR ESCRITURA ..... 63.520

TOTAL VALOR ABONADO ..... 63.520

SALDO POR COBRAR CDB. 00113 VERDOL MERMARBEZ CLAUDETTE 63.520

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

Aceptada

*andato*  
*[Signature]*  
Escribano

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

*[Signature]*  
NOT. A.

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.

COMPARECÍO 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 1º 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

SECRETARÍA NOTARIAL

9

---

### **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 quedo pactado.

### **OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION**

---

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

Instrumento elaborado en papel notarial números:



El suscrito Cónsul General  
los interesados,

Que la señora Martine B  
signatario del poder precedi  
la fecha las funciones de  
Dirección de las France  
Ministerio de Asuntos E  
registrada en este Consulado

Que la compañía LES L  
acuerdo con las leyes de la  
mismas;

Que la señora Catherine B  
suscrito el poder precedente

El Cónsul General no asun

Pagado Impuesto de Timbr  
UNIDOS DE AMERICA)  
Pagados Derechos Consu  
ESTADOS UNIDOS DE A  
Total: US\$22 (VEINTI  
AMERICA).

QUE DE SEÑAL - 784

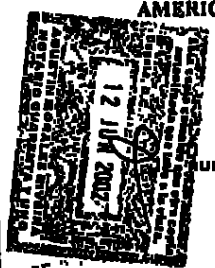
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. République Française  
2. Le présent acte public  
3. a été signé par *M. Deland*  
4. agissant en qualité de *Notaire*  
5. en vertu du sceau de *Notaire*  
6. ATTESTE  
7. A Paris le *12* *Mars* 1967  
8. Par le Procureur Général près la Cour d'Appel  
9. *M. Deland*  
10. signature  
11. *M. DELAND*



LES LABORATOIRES SERVIER  
12, rue de Valenciennes  
92000 NANTERRE  
FRANCE



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 DI. Jm.  
SECRETARIA  
RECIBO IVA DE IVA  
NOTARIA 41 DE SANTAFE DE BOGOTA

BOULEVARD DE BERRI - 75008 PARIS - TEL. 01 83 83 81 81 TEL. 01 42 89 82 82



EN BLANCO

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD  
POR NO  
HABER  
RECIBIDO  
EL  
DIA  
10- A D/24  
DE  
FEBRERO  
DE  
2005  
DE  
LA  
SECRETARIA  
DE  
JUSTICIA  
Y  
FISCALIA  
DE  
LA  
REPUBLICA  
DE  
COLOMBIA

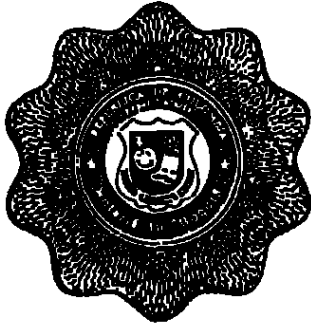
RECIBO  
DE  
LA  
SECRETARIA  
DE  
JUSTICIA  
Y  
FISCALIA  
DE  
LA  
REPUBLICA  
DE  
COLOMBIA  
EL  
DIA  
10- A D/24  
DE  
FEBRERO  
DE  
2005  
DE  
LA  
SECRETARIA  
DE  
JUSTICIA  
Y  
FISCALIA  
DE  
LA  
REPUBLICA  
DE  
COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES  
113093  
Rafaela Lora  
ASISTENTE SOCIAL  
DIRECCION DE SERVICIOS  
LAS FLORES DE BOGOTA

RECIBO  
DE  
LA  
SECRETARIA  
DE  
JUSTICIA  
Y  
FISCALIA  
DE  
LA  
REPUBLICA  
DE  
COLOMBIA  
EL  
DIA  
10- A D/24  
DE  
FEBRERO  
DE  
2005  
DE  
LA  
SECRETARIA  
DE  
JUSTICIA  
Y  
FISCALIA  
DE  
LA  
REPUBLICA  
DE  
COLOMBIA

RECIBO  
DIGITO  
IDENTIFI  
LIQUIDO  
REV ALEG  
ORGANIZ

GUSTAV  
C.C. /  
TELEFO  
DIRECCI  
E-MAIL  
ESTADO



ESTA HOJA CORRESPONDE A LA  
 ESCRITURA: **NU 18281**  
 DE FECHA: **02 MAR. 2005**  
 OTORGADA EN LA NOTARIA **19 DE**  
 BOGOTA, D.C. **2457**

NOTARIA 19 DE  
 BOGOTA D.C.  
 NOTARIO A. RODRIGUEZ  
 C.C. 10.135.259

ESCRITURACIÓN

RECIBIÓ Xamile Galelo RADICÓ Leonardo Lopez  
 DIGITÓ Lida Polina V.B. [Signature]  
 IDENTIFICÓ Katherine Botero HUELLAS FOTO P.C. [Signature]  
 LIQUIDÓ 1 Leonardo LIQUIDÓ 2 [Signature]  
 REV. LEGAL [Signature] CERRÓ [Signature]  
 ORGANIZÓ [Signature]

**GUSTAVO ADOLFO DE JESUS PALACIO CORREA**  
 C.C. **10.135.259** **PARAGUAY**  
 TELEFONO **2369561 - 5300736**  
 DIRECCION **CR 11 NO 84-42 INT 9**  
 E-MAIL. **gustadopalacio@espartacoingenieria.net**  
 ESTADO CIVIL **soltero**



Norberto Salam

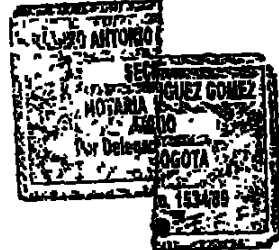
  
**NORBERTO SALAMANCA FLECHAS**  
**NOTARIO 19 - BOGOTA**

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

Lida Molina / 1266-05

ES FIEL Y  
PUBLICA  
DE 2005 1  
OCHO (8)  
(DECRETO 94  
2148/03) CON

BOGOTA



Escritura  
Firma O  
Su escri

2457

NOTARIA 19 - BOGOTA  
F. A. Rodriguez G.  
Dpto. de la Capital - Dto. 1534

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

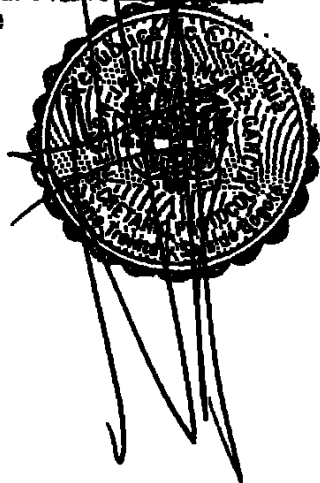
PROTOCOLO



Calle 82 No. 10-84 - PBX: 8401919- 5420742 - Fax: 5430741  
Escriuración: 5431016 - 5845015 - Cel. 315 2191919 - Conciliaciones: 8401919 - Remates: 3488051  
Firma Digital - Certificación Electrónica: 311 2191919 - E-mail: [NOTARIA19@NOTARIA19.COM](mailto:NOTARIA19@NOTARIA19.COM)  
Su escritura por Internet e información legal y de Interés ciudadano: [WWW.LEXCOLOMBIA.COM](http://WWW.LEXCOLOMBIA.COM)  
E-mail privado Notario: [norbertosalamanca@gmail.com](mailto:norbertosalamanca@gmail.com)

2457/05  
B

Escritura Pública No. 2457 de fecha 10 Octubre 2005  
ES FIEL Y 98% COPIA TOMADA DE SU  
ORIGINAL EN Nieve (9) HOJAS CON DESTINO A  
Ditador  
EXPEDIDA EN BOGOTÁ 28 JUL 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 HIPÓTECAS 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**

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

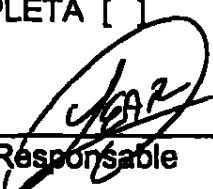
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha Julio 31 de 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

75 66

**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

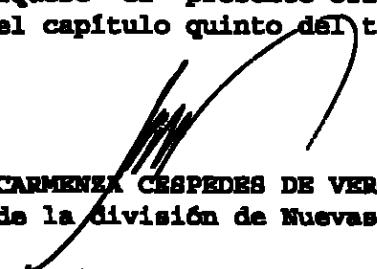
|            |                        |
|------------|------------------------|
| REFERENCIA | Radicación No. 6 74815 |
|            | Trámite 2              |
|            | Evento 1               |
|            | Actuación 430          |
|            | Oficio No. 10646       |

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

1. Debe allegar copia del documento en 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).

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.

  
ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 21 SET. 2006  
adpal