

Q.F



no tiene
registros

Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-101549

54. TÍTULO Forma cristalina delta del clorhidrato de la
_____ ivabradina, su procedimiento de preparación, y
_____ las composiciones farmacéuticas que lo
_____ contienen.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 k 31/55

71. SOLICITANTE LES LABORATOIRES SERVIER.

DOMICILIO 12 Place de la Défense 92415 COURBEVOIE CÉDEX FRANCIA.

74. APODERADO JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO.

22. BOGOTÁ, D. C., 06, de Octubre de 2006.

P

SS

18.01.07 (211)
22.01.07 (211)

PETITORIO

1


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUBSECTOR INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-101549-00000-0000
Fec: 2008-10-09 12:08:23 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Evs: 1 REGDEPOSITO
Act 411 REPRESENTACION Folio: 57

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3**

1

SOLICITUD DE:☒ **Patente de Invención**☐ **Patente de Modelo de Utilidad**

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER
Dirección: 12, Place de la Défense. 92415 COURBEVOIE
Cédex, France
Teléfono: 01.55.72.80.00 **Fax:** 01.55.72.72.13
E-Mail:
Domicilio: 92415 COURBEVOIE Cédex, France

IDENTIFICACION

C.C. ☐ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
Dirección: Carrera 11 No. 84 - 42 (interior 9) Bogotá, D.C.
Teléfono: 2389561 - 5300936 **Fax:** 5300958
E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Número 79875670
TP 124953 C.S. de J

4

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: 1) Stéphane HORVATH; 2) Marie-Noëlle
AUGUSTE; 3) Gérard DAMIEN
Dirección: 1) 35, route d'Orléans; 2) 3bis, rue blue, 3. 31
bis; 3) rue du Blénols.
Teléfono: **Fax:**
E-Mail:
Domicilio: 1) La Chapelle-Saint-Mesmin, Francia; 2)
Orléans, Francia; 3) Meung-Sur-Loire, Francia

IDENTIFICACION

C.C. ☐ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Número _____

5

Título (54): FORMA CRISTALINA DELTA DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN

6

Clasificación Internacional (51):

7

Prioridad**SI** ☒ **NO** ☐**(33) País de Origen**

FRANCIA

(32) Fecha11 de octubre
de 2005**(31) N° de Solicitud**75 INPI PARIS
28 Bis SP
0510352

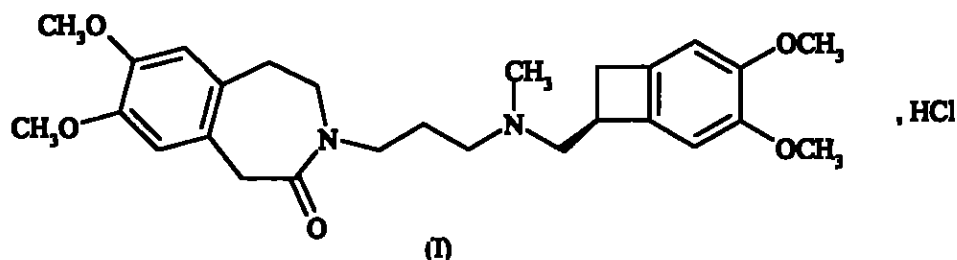
8

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

9

Comprobante de Pago No.: _____**Fecha** _____

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



NOMBRE: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA:

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

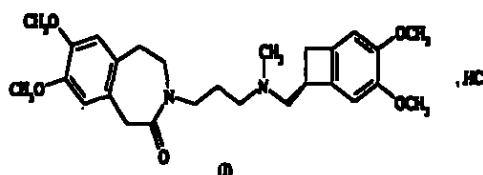
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) LES LABORATOIRES SERVIER (72) Inventor(es) HOMATH Stéphane, AUGUSTE Marie Kéille DAVID Gérard (74) Apoderado: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO	
(54) Título:			

Reivindicación(es):

RESUMEN

FORMA CRISTALINA 5 DEL CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION, Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

Forma cristalina 5 del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I):



Caracterizada por su diagrama de difracción X en polvo.

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina 5 del clorhidrato de ivabradina, caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de líneas (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados), de altura de líneas (expresada en puntos), de superficie de líneas (expresada en puntos x grados), de anchura de líneas a media altura ("FWHM", expresada en grados) y de distancia inter-reticular d (expresada en Å).

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina 5 del clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se precalienta acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y agua, se añade el clorhidrato de ivabradina, se deja enfriar la solución obtenida a temperatura ambiente y se deja a esta temperatura, luego se recogen los cristales formados.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina 5 del clorhidrato de ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y adecuados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar más particularmente aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublinguales, las cápsulas, las tabletas, los supositorios, las cremas, las pomadas, los geles dérmicos, las preparaciones inyectables, las suspensiones bebibles.

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

PODER Y CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACIÓN LEGAL

Folio 3 entoreh
Folios 4 y 5 foyels.

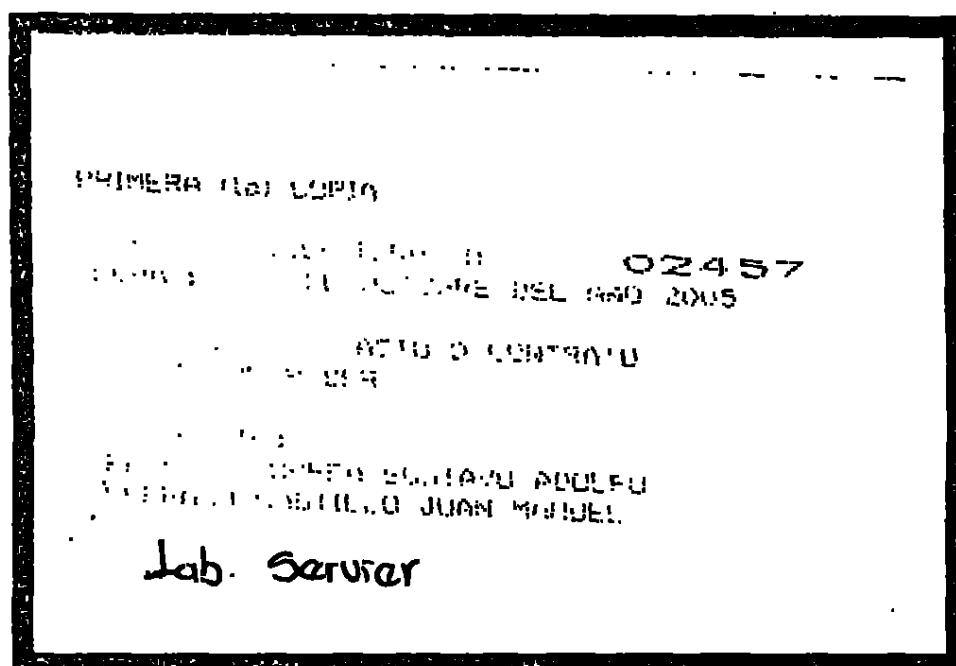
6

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



Ma. del Pilar Moren de Alvarado
NOTARIA

AA 22484096



ESCRITURA PUBLICA No.

DOS MIL CUATROCIENTOS CINCUENTA Y SIETE

FECHA: (10) DIEZ DE OCTUBRE

DE DOS MIL CINCO (2005).

ACTO: SUSTITUCIÓN DE PODER.

OTORGANTES

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA.

A FAVOR DE

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO.

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los

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

(E)

NOTARIA(O) TREINTA Y SEIS (36) DEL

CIRCULO DE BOGOTA D.C.

COMPARECIÓ CON MINUTA EN DISKETTE:

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA, varón, colombiano, mayor de edad, domiciliado en esta ciudad, identificado con

la cédula de ciudadanía número 10.135.259 expedida en Bogotá, portador de la tarjeta profesional n° 82082 del C

de la J., apoderado de la sociedad LES LABORATORIOS SERVIER según poder protocolizado por escritura número

1828 del 2 de marzo de 2005 otorgada en la Notaria Diecinueve (19) del Círculo de Bogotá, D.C., quien manifestó:

PRIMERO: Que por medio del presente escrito SUSTITUYE el poder conferido a él y en su lugar se lo confiero a: JUAN

MANUEL SERRANO CASTILLO, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.875.670 expedida en Bogotá,

portador de la tarjeta profesional n° 124.953 del C. S. de la J. como apoderado en todos los asuntos

facultades con las que el poder fue otorgado

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 :

\$ 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 *PROPIA*

TEL 2574621

WILLIAM

OLMEDO

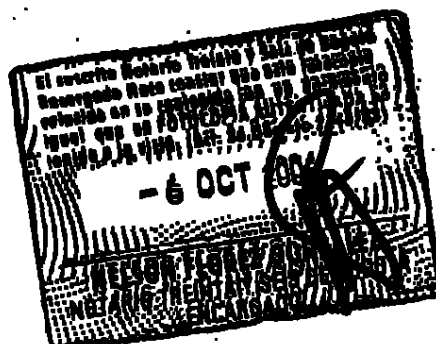
HERNANDEZ

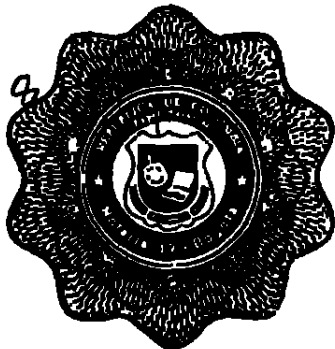
NOTARIA(OTREINTA Y SEIS (36) (E).

DEL CIRCULO NOTARIAL DE BOGOTA D.C.

Atento

del transferido/venta a hipotecar/empresarial/institución poder





NOTARIA 19 DE BOGOTA, D.C.
REPUBLICA DE COLOMBIA
Escritura: **1828**,-----
MIL OCHOCIENTOS VEINTIOCHO.-----

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

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

ACTO: PROTOCOLIZACION DOCUMENTO:

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

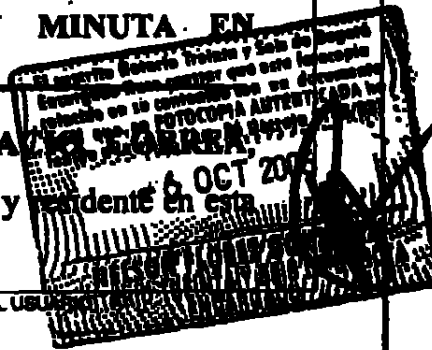
OTORGANTE: GUSTAVO ADOLFO DE JESUS PALACIO
CORREA, cc.10.135.259 de Pereira. -----

PRECIO: SIN CUANTIA. -----

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

OTORGANTE, COMPARECIENTE CON MINUTA EN DISKET. -----

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



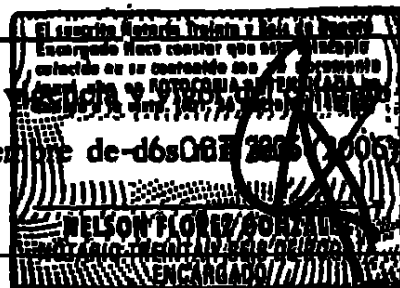
ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía 10'135.259 de Pereira, quien declaró:-----

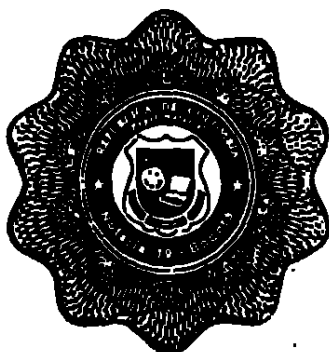
Que por medio del presente escrito solicita la Protocolización a su favor y de la Dra. **CLAUDETTE VERNOT H.** del poder que les ha sido conferido por parte de **CATHERINE BOUDOT**, en su calidad de apoderada de la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER**, una empresa constituida de acuerdo con las leyes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

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

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

Consta en el poder conferido que la presente y el Poder conferido es hasta el treinta y uno (31) de diciembre de 2005 y





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

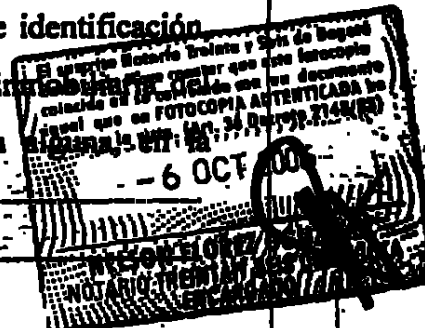
declara legalmente incorporado al protocolo del año en curso y bajo el mismo número que a este instrumento corresponda el documento de la referencia, en y para los fines indicados por el otorgante. —

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, inmueble y aprueban este instrumento sin reserva alguna en la forma como quedó redactado. —



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

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

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

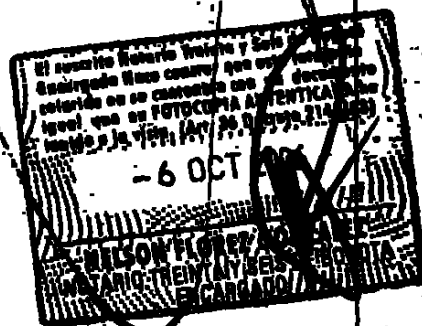
OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION

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

y da fe de ello. _____

Instrumento elaborado en papel notarial números : NS 00158246,

NS 00158245, NS 00158451.



NOTARIA 19 DE BOGOTA

Horberto Salamanca F. - Notario

NIT. 438.402 - 7

Código Super Notariado: 1100100019

CALLE 63 No 10 - B3 PBX 542 0742 FAX: 543 0741

1828

Fecha : 02 de MARZO

de 2005

FACTURA DE VENTA N° 054633

Bogotá

MARZO

02 de

2005 ESCRITURA No. 01828

Contratante(s) : PALACIO CORREA RUSTAVO ADOLFO

NIT. 10.133.234

NIT.

2457

Acto o contrato : PROTOCOLIZACION

Número de Turno : 01246-2005 Observaciones :

LIQUIDACION

RECHOS NOTARIALES

matrícula 35.040

TAPIALES Resolución 6810/2004 35.040

RECHOS DE ESCRITURACION

Jun de la matriz 3 4.920

1 Copia(s) de 7 hojas 11.480

Simple(s) de hojas 0

..... 0

..... 0

..... 0

RECHOS DE ESCRITURACION 16.400

TOTAL RECHOS NOTARIALES Y ESCRITURACION 91.440

RECHOS E IMPUESTOS

..... 8.234

Superintendencia de Notariado y Registro 2.923

Junta Especial para el Notariado 2.923

TOTAL RECAUDOS E IMPUESTOS 14.080

TOTAL A PAGAR ESCRITURA 65.360

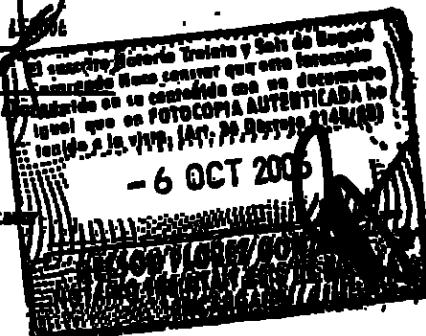
TOTAL VALOR ADONADO 0

PALDO POR COBRAR COD. 00113 VERDUTY HERMANDEZ CLAUDETTE 65.360

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

Aceptada

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



NOTARIA 19 DE BOGOTA
Horberto A. Rodriguez C.
Código Super Notariado: 1100100019

ESCRITURA PÚBLICA No.

FECHA: 9 de Febrero de 2005

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

2457

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

COMPARECIÓ CON MINUTA:

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

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

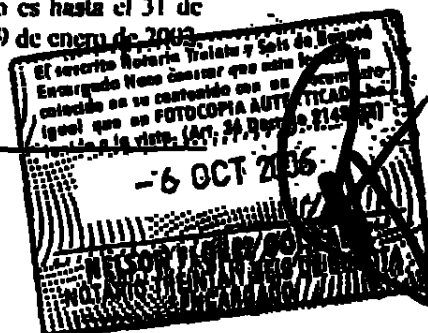
Consta en el poder que éste ha sido conferido a Claudette Vernot, Abogada, Tarjeta Profesional de Abogado No. 57111; cédula de ciudadanía No. 51722517 de Bogotá, y a Gustavo Palacio, Tarjeta Profesional de Abogado No. 82082 del Consejo Superior de la Judicatura, cédula de ciudadanía No. 10135.259 de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

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

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

Consta en el poder conferido que la vigencia y vigor del contrato es hasta el 31 de diciembre de 2006 y reemplazará y sustituirá el Poder firmado el 29 de enero de 2005 el cual ha quedado revocado con el poder que hoy se protocoliza.

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA



ADVERTENCIAS

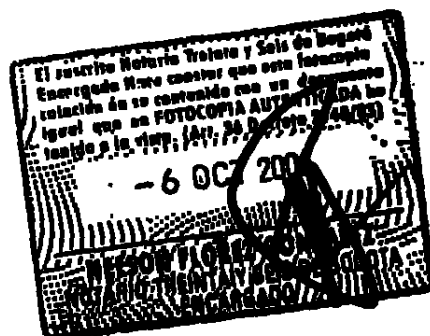
El Notario advirtió a la compareciente:

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

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION

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

Instrumento elaborado en papel notarial números:



(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

Le présent acte public

3. Agissant en qualité de *Procureur*

4. este revetut du sceau de la Cour

ATTESTE

5 - à Paris le *14/11/1977*
17 - Par le Procureur G^{ral} près la Cour d'Appel

Signature

DELANEUB



LES LABORATOIRES SERVIER
Société par actions simplifiée
Capital 24 000 000 F
25 rue de Valenciennes
92000 NEUILLY-SUR-SEINE
FRANCE
01 45 75 19 02 Nantaise



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 2724
Paris, 13 de Julio de 2000

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

2457

CERTIFICA:

Que la señora Martine 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).

12 JUN 2002
NOTARIO EUGENIO PORTES PEREZ
NOTARIO DE SANTAFE DE BOGOTA

GLORIA EUGENIO PORTES PEREZ
NOTARIA
DECRETO 104 DE 1990
NOTARIA DE SANTAFE DE BOGOTA
6 OCT 2000
NELSON FLORES
NOTARIO DE SANTAFE DE BOGOTA

BOULEVARD DE SEBASTIEN - 75006 PARIS - TEL : 01 53 93 91 01

EN BLANCO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
POR
2001 AGO 10 A 10/24
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAZ DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
N 13093
Reynaldo Londo
ESTA FIRMA PARECE ESTAR
DOCUMENTO DE SEMPERA
LAS FUERZAS ARMADAS

El suscrito Notario Inscrip y Se
Encargado No se responsabiliza por
coincidencia en el contenido con el documento
igual que en FOTOCOPIA AUTENTIFICADA
contiene a la vez (Art. 24, Ley 1712 de 2014)
- 6 OCT 2001
Nelson Londo

Esta copia contiene un
original que se
encuentra en el archivo
2001 FEB 2005
Firma de notario

12 FEB 2002
Firma de notario

NS 00158451



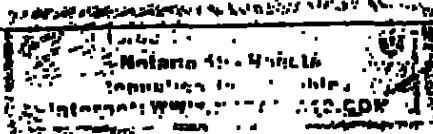
ESTA HOJA CORRESPONDE A LA
ESCRITURA: Nº 1020
DE FECHA: 02 MAR 2005
OTORGADA EN LA NOTARIA 19 DE
BOGOTA, D.C. 2457

NOTARIA
Nº 19 DE
BOGOTÁ

ESCRITURACIÓN	
RECIBIÓ <u>Yamile</u>	RADICÓ <u>Leonardo</u>
DIGITÓ <u>Lida Polina</u>	VALOR <u>Mr. Utrilla</u>
IDENTIFICÓ <u>Karina / B. 120</u>	HUELLAS FOTO P.C. <u>Utrilla</u>
LIQUIDÓ 1 <u>Leonardo</u>	LIQUIDÓ 2 <u>Utrilla</u>
REV. LEGAL <u>Utrilla</u>	CERRÓ <u>Utrilla</u>
ORGANIZÓ <u>Utrilla</u>	

GUSTAVO ADOLFO DE JESÚS PALACIO CORREA
C.C. 10.135.259 Palacio
TELEFONO 2369561 - 5300736
DIRECCION CR 11 NO 84-42 int 9
E-MAIL gustadpalacio@esbafecia.com
ESTADO CIVIL soltero

El suscrito Notario y Secretario de Notaría
Encargado de la Notaría que con documento
colado en su contrato con un documento
igual que la FOTOCOPIA AUTENTICA
colado a la vista del Notario
- 6 OCT 2005
NELSON FLÓREZ
NOTARIO DE LA NOTARIA
DE BOGOTÁ

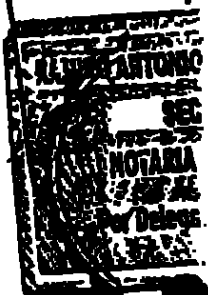


L. 1266-05
2006

NORBERTO SALAMANCA FLECHAS
NOTARIO 19 - BOGOTA

Su escritura por Internet: WWW.NOTARIA19.COM

Lida Molina / 1266-05



Norberto Salamanca F.

Notaría 19 – Bogotá

2457

NOTARIA 19 – BOGOTA

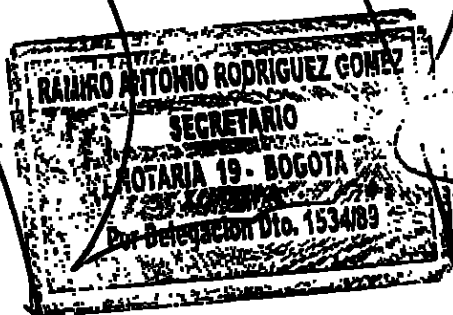
ES FIEL Y TERCERA (3) FOTOCOPIA DE LA ESCRITURA
PUBLICA N° 1828 DE FECHA 2 DE MARZO
DE 2005 TOMADO DE SU ORIGINAL QUE SE EXPIDE EN
8 HOJAS UTILES DE PAPEL COMUN AUTORIZADO
DECRETO 960/70 ART. 80 - MODIFICADO ART. 42 DEC. 2163/70 - ART. 41 DEC.
(1989) CON DESTINO:

NUESTRO USUARIO

BOGOTA D.C.

14/06/2005

PROTOCOLO 2



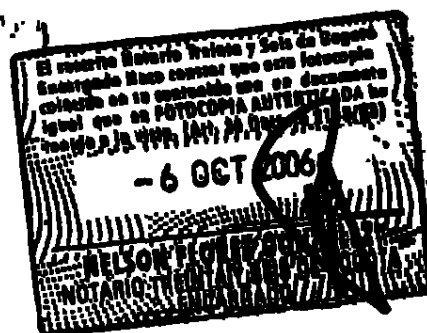
Calle 82 No. 10-84 - PBX: 6401919- 5420742 - Fax: 6401919- 5420742
Escrituración: 5431016 - 5945015 - Cel. 315 2191919 - Conciliación: 315 2191919
Firma Digital - Certificación Electrónica: 311 2191919 - E-mail: NOTARIA19@NOTARIA19.COM
Su escritura por Internet e información legal y de interés ciudadano: WWW.LEXCOLOMBIA.COM
E-mail privado Notario: norbertosalamanca@gmail.com

ES DEL Y PRIMERA COPIA DE LA ESCRITURA
PUBLICA NUMERO 2457 DE FECHA 10 DE OCTUBRE
DEL AÑO 2005, CON DESTINO A:

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

EN 03 HOJAS BOGOTA D.C. 14 OCT. 2005

NELSON PÉREZ GARCIA
SEC. DE NOTARÍA BOGOTÁ



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

COPIA CERTIFICADA DE LA PRIMERA SOLICITUD



16

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 12 JUL. 2008

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M+Planche', is written over a horizontal line.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIÈGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75002 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

18



21, rue de la République - 93000 Paris Cedex 19

Pour vous informer INPI DIRECT

INPI Indirect 0 825 83 85 87

Téléphone 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Carte de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*05

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 540 0W/010905

PLACEMENT DE LA DATE 11 OCT 2005 DATE 75 INPI PARIS 26Bis SP LIEU 01-10352 N° DE LA DEMANDE NATIONALE ATTRIBUÉE PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 11 OCT. 2005	11 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE
Vos références pour ce dossier (facultatif) 16257-F8	

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie	2 NATURE DE LA DEMANDE Demande de brevet Demande de certificat d'utilité Demande divisionnaire Demande de brevet international ou demande de certificat d'utilité international Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet international	Cocher l'une des 4 cases suivantes ☒ ☐ ☐ ☐ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____
--	---	---

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) FORME CRISTALLINE δ DU CHLORHYDRATE DE L'IVABRADINE, SON PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT
--

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE	Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
--	---

5 DEMANDEUR (Cocher l'une des 2 cases) Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE NAf Domicile ou siège Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)	☒ Personne morale LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE Française 01.55.72.60.00. N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13. ☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
--	---

Remplir impérativement la 2^e page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

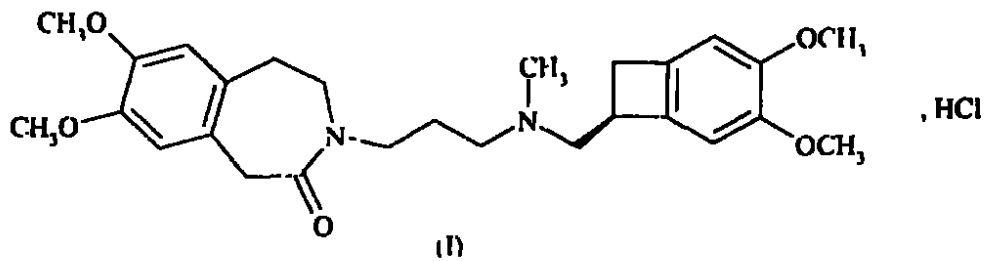
14 OCT 2005
75 INPI PARIS 26Bis SP
0510352

DB 540 - W/010905

6 MANDATAIRE (à remplir) Nom: RIVIERE Prénoms: François Cahier: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000	Nom: RIVIERE Prénoms: François Cahier: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes	Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques ☐ Oui ☒ Non - Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé	Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) ☒ Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES (cf. Notice explicative Rubrique 9)	☐ Personne(s) physique(s) ☐ ME ☐organisme à but non lucratif dans le domaine de l'enseignement ou de la recherche
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe	☐ Prendre la case si la description contient une liste de séquences
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suites», indiquez le nombre de pages jointes	
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) François RIVIERE, Ingeieur brevets	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

- 1 -

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



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

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

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

Le brevet EP 0534 85 00 00 décrit un procédé de synthèse de l'ivabradine et de son chlorhydrate. Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention de l'ivabradine sous une forme présentant ces caractéristiques de manière reproductible

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

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

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
1	4,1	1115	110	0,1004	21,753
2	6,8	183	145	0,8029	12,907
3	8,4	755	75	0,1004	10,531
4	10,9	1104	128	0,1171	8,087
5	12,2	195	19	0,1004	7,268
6	14,3	569	75	0,1338	6,214
7	14,7	1847	274	0,1506	6,013
8	15,3	1734	315	0,184	5,802
9	16,3	1164	154	0,1338	5,442
10	16,8	3420	734	0,2175	5,269
11	17,5	790	78	0,1004	5,069
12	17,9	3389	503	0,1506	4,960
13	19,2	2467	407	0,1673	4,635

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
14	19,8	145	29	0,2007	4,477
15	20,4	313	52	0,1673	4,362
16	21,2	928	169	0,184	4,198
17	21,7	2093	414	0,2007	4,099
18	22,2	3850	635	0,1673	4,007
19	22,5	576	76	0,1338	3,948
20	23,1	1588	236	0,1506	3,855
21	24,8	1665	247	0,1506	3,594
22	25,2	1212	120	0,1004	3,534
23	25,6	1507	249	0,1673	3,477
24	26,7	2042	303	0,1506	3,342
25	27,6	2281	414	0,184	3,229
26	28,4	485	96	0,2007	3,138
27	29,6	599	99	0,1673	3,014

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

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

- La solution peut être avantageusementensemencée pendant l'étape de refroidissement.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline δ du chlorhydrate de l'ivabradine avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour

- 4 -

l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes et pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables.

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

Les exemples suivants illustrent l'invention.

- 10 Le spectre de diffraction X par poudre a été mesuré avec les conditions expérimentales suivantes :

- Diffractomètre PANalytical X'Pert Pro, détecteur X'Celerator, chambre réglée en température,
- Tension 45 KV, intensité 40mA,
- Montage θ - θ ,
- 15 - Filtre nickel ($K\beta$),
- Fente de Soller sur le faisceau incident et sur le faisceau diffracté : 0,04 rad,
- Fentes de divergence automatique : longueur irradiée de 10 mm,
- Masque : 10 mm,
Fente anti-diffusion : 1,2°.
- 20 - Mode de mesure : continu de 3° à 30°, avec une incrémentation de 0,017°,
Temps de mesure par point : 1,7 s,
- Temps total : 4 min 32 s,
- Vitesse de mesure : 0,108°/s,
- Température de mesure : ambiante.

EXEMPLE 1 : Forme cristalline δ du chlorhydrate de l'ivabradine

160 ml d'acétonitrile sont préchauffés à 70°C, puis 2 g du chlorhydrate de l'ivabradine obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0534 859 sont ajoutés par portions sous agitation, jusqu'à dissolution complète. La solution est ensuite stockée à température ambiante pendant 2 jours. Les cristaux sont retirés par filtration sous vide et sont étalés sur un plateau de cristallisation.

La teneur en eau du produit obtenu, déterminée par coulométrie, est de 2,8%.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

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

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
1	4,1	1115	110	0,1004	21,753
2	6,8	183	145	0,8029	12,907
3	8,4	755	75	0,1004	10,531
4	10,9	1104	128	0,1171	8,087
5	12,2	195	19	0,1004	7,268
6	14,3	569	75	0,1338	6,214
7	14,7	1847	274	0,1506	6,013
8	15,3	1734	315	0,184	5,802
9	16,3	1164	154	0,1338	5,442
10	16,8	3420	734	0,2175	5,269
11	17,5	790	78	0,1004	5,069
12	17,9	3389	503	0,1506	4,960
13	19,2	2467	407	0,1673	4,635

Raie n°	Angle 2θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
14	19,8	145	29	0,2007	4,477
15	20,4	313	52	0,1673	4,362
16	21,2	928	169	0,184	4,198
17	21,7	2093	414	0,2007	4,099
18	22,2	3850	635	0,1673	4,007
19	22,5	576	76	0,1338	3,948
20	23,1	1588	236	0,1506	3,855
21	24,8	1665	247	0,1506	3,594
22	25,2	1212	120	0,1004	3,534
23	25,5	1507	249	0,1673	3,477
24	26,7	2042	303	0,1506	3,342
25	27,5	2281	414	0,184	3,229
26	28,4	485	96	0,2007	3,138
27	29,5	599	99	0,1673	3,014

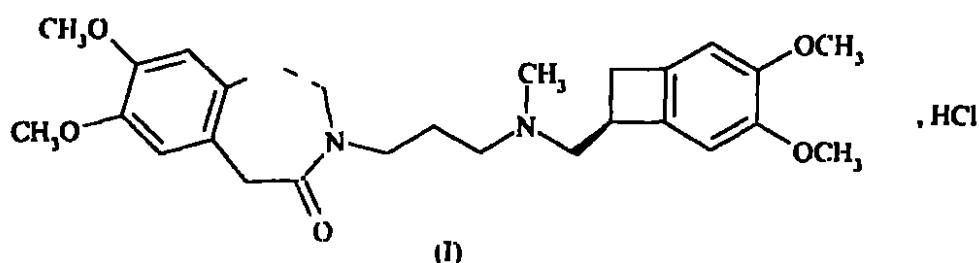
EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

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

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

REVENDICATIONS

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



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

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	4,1	1115	110	0,1004	21,753
2	6,8	183	145	0,8029	12,907
3	8,4	755	75	0,1004	10,531
4	10,9	1104	128	0,1171	8,087
5	12,2	195	19	0,1004	7,268
6	14,3	569	75	0,1338	6,214
7	14,7	1847	274	0,1506	6,013
8	15,3	1734	315	0,184	5,802
9	16,3	1164	154	0,1338	5,442
10	16,8	3420	734	0,2175	5,269
11	17,5	790	78	0,1004	5,069
12	17,9	3389	503	0,1506	4,960
13	19,2	2467	407	0,1673	4,635

Raie n°	Angle 2 (thêta) (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
14	19,8	145	29	0,2007	4,477
15	20,2	313	52	0,1673	4,362
16	20,2	928	169	0,184	4,198
17	20,7	2093	414	0,2007	4,099
18	21,2	3850	635	0,1673	4,007
19	21,6	576	76	0,1338	3,948
20	21,1	1588	236	0,1506	3,855
21	21,8	1665	247	0,1506	3,594
22	21,2	1212	120	0,1004	3,534
23	21,6	1507	249	0,1673	3,477
24	21,7	2042	303	0,1506	3,342
25	21,6	2281	414	0,184	3,229
26	21,4	485	96	0,2007	3,138
27	21,6	599	99	0,1673	3,014

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

- 9 -

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



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ



DEPARTEMENT DES BREVETS

26 rue de Saint-Pétersbourg
75000 Paris Cedex 08
Téléphone 01 53 04 53 34 (France) 01 42 41 54 43

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1./1.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir soigneusement à l'encre noire

Vos références pour ce dossier (chaque référence)			
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		01 10 352	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) FORME CRISTALLINE 6 DE CHLORHYDRATE DE L'IVABRADINE SON PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex 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	HORVATH		
Prénoms	Stéphane		
Adresse	Rue	35 route d'Orléans	
	Code postal et ville	45300 LA CHAPPELLE-SAINT-MESMIN	
Société d'appartenance (chaque référence)			
Nom	AUGUSTE		
Prénoms	Marie-Noëlle		
Adresse	Rue	3bis rue Bleue	
	Code postal et ville	45000 ORLÉANS	
Société d'appartenance (chaque référence)			
Nom	DAMIEN		
Prénoms	Guillaume		
Adresse	Rue	5 bis rue du Blenais	
	Code postal et ville	45000 MEUNG SUR LOIRE	
Société d'appartenance (chaque référence)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Courbevoie le 11 octobre 2005 François RIVIÈRE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'information, 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.

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

TRADUCCIÓN SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD

16257-AB 24

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

Primera solicitud

INPI

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

SOLICITUD DE CONCESION

Página 1 de 2

Entrega del expediente: el 11 de octubre de 2005
En : 75 INPI PARIS 26 bis SP
N° de Registro : 0510352
Fecha de solicitud : 11 de octubre de 2005
Sus referencias para este expediente: 16257-F6

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

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

2.- Naturaleza de la solicitud :

☒ Solicitud de patente

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

Forma cristalina delta del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación,
y las composiciones farmacéuticas que lo contienen.

5.- Solicitante :

☒ Persona jurídica
Nombre o
denominación social:
Dirección:

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

Nacionalidad :
N° teléfono :
N° fax :

Francesa
01.55.72.60.00
01.55.72.72.13

Primera solicitud

INPI

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD

SOLICITUD DE CONCESION
Página 2 de 2

Entrega del expediente: el 11 de octubre de 2005
En : 75 INPI PARIS 26 bis SP
N° de Registro : 0510352

6.- Mandatario:

Apellido :	RIVIERE
Nombre:	François
Despacho o Sociedad:	LES LABORATOIRES SERVIER
Nacionalidad :	Francesa
Dirección:	12 place de La Défense
Código postal y ciudad :	92415 COURBEVOIE CÉDEX
País	FRANCIA
N ° teléfono :	01.55.72.60.00
N ° fax :	01.55.72.72.13

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

Los solicitantes y los inventores son las mismas personas :

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

8.- Informe de búsqueda :

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

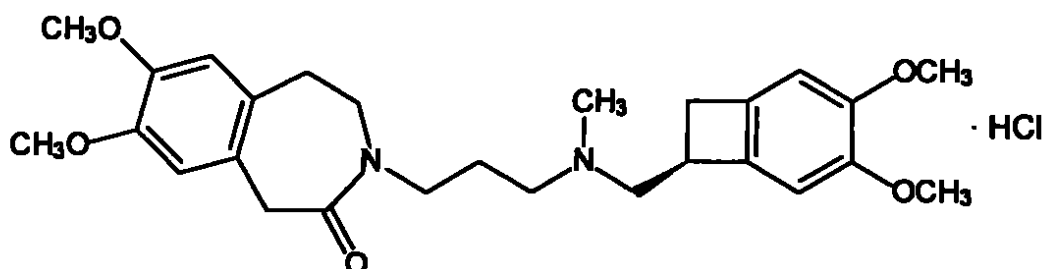
Establecer de inmediato : X

11.- Firma del solicitante o del mandatario:

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

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

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



(I)

10

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

20

La preparación y la utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, más en particular de su clorhidrato, se han descrito en la patente europea EP 0534 859.

25

Habida cuenta del interés farmacéutico por este compuesto, era primordial obtenerlo con una excelente pureza. Era igualmente importante poder sintetizarlo según un procedimiento fácilmente trasladable a escala industrial, y particularmente bajo una forma que permitiera su filtración y secado rápidos. Por último, esta forma debería ser perfectamente reproducible, fácilmente formulada y lo suficientemente estable como para permitir su almacenamiento prolongado sin necesidad de condiciones particulares de temperatura, luz o porcentaje de

30

oxígeno.

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

La Firma solicitante ha encontrado ahora que una sal particular de ivabradina, su clorhidrato, podía obtenerse bajo una forma cristalina bien definida y presentando características interesantes de estabilidad y de procesabilidad.

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

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	4,1	1115	110	0,1004	21,753
2	6,8	183	145	0,8029	12,907
3	8,4	755	75	0,1004	10,531
4	10,9	1104	128	0,1171	8,087
5	12,2	195	19	0,1004	7,268
6	14,3	569	75	0,1338	6,214
7	14,7	1847	274	0,1506	6,013
8	15,3	1734	315	0,1840	5,802
9	16,3	1164	154	0,1338	5,442
10	16,8	3420	734	0,2175	5,269
11	17,5	790	78	0,1004	5,089
12	17,9	3389	503	0,1506	4,960
13	19,2	2467	407	0,1673	4,635

Línea nº	Angul 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
14	19,8	145	29	0,2007	4,477
15	20,4	313	52	0,1673	4,362
16	21,2	928	169	0,1840	4,198
17	21,7	2093	414	0,2007	4,099
18	22,2	3850	635	0,1673	4,007
19	22,5	576	76	0,1338	3,948
20	23,1	1588	236	0,1506	3,855
21	24,8	1665	247	0,1506	3,594
22	25,2	1212	120	0,1004	3,534
23	25,6	1507	249	0,1673	3,477
24	26,7	2042	303	0,1506	3,342
25	27,6	2281	414	0,1840	3,229
26	28,4	485	96	0,2007	3,138
27	29,6	599	99	0,1673	3,014

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina δ de clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y de acetonitrilo, o una mezcla
5 de clorhidrato de ivabradina, acetonitrilo y agua, hasta disolución completa, luego se enfría progresivamente hasta cristalización completa, seguida de secado y se recogen los cristales formados.

- En el procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar
10 el clorhidrato de ivabradina obtenido por cualquier procedimiento, por ejemplo el clorhidrato de ivabradina obtenido por el procedimiento de preparación descrito en la patente EP 0 534 859.
- Ventajosamente, la solución puede sembrarse durante la etapa de
15 enfriamiento.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina δ de clorhidrato de ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y adecuados. Entre las
20 composiciones farmacéuticas según la invención se podrán citar, más en

particular, aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles.

5

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

10

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

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

- 15 - Difractómetro PANalytical X'Pert Pro, detector X'Celerator, cámara de temperatura regulada,
- Tensión 45 KV, intensidad 40 mA,
- Montaje θ - θ ,
- Filtro de níquel ($K\beta$),
- 20 - Hendidura de Soller sobre el haz incidente y sobre el haz difractado: 0,04 rad,
- Hendiduras de divergencia automática: longitud irradiada 10 mm,
- Máscara: 10 mm,
- Hendidura antidifusión: $1/2^\circ$,
- 25 - Modo de medida: continuo de 3° a 30° con un incremento de $0,017^\circ$,
- Tiempo de medida por paso: 19,7 s,
- Tiempo total: 4 min 32 s,
- Velocidad de medida: 0,108 $^\circ/s$,
- Temperatura de medición: ambiente.

30

EJEMPLO 1: Forma cristalina δ de clorhidrato de ivabradina

35 Se precalentaron 160 ml de acetonitrilo a 70°C , a continuación se añadieron 2 g del clorhidrato de ivabradina obtenido según el procedimiento descrito en la patente EP 0534 859, por partes y agitando, hasta su disolución completa. La solución se almacenó seguidamente a temperatura ambiente durante 2 días. Los cristales se retiraron por filtración a vacío y se extendieron

sobre un plato de cristalización.

El contenido en agua del producto obtenido, determinado por colorimetría, era del 2,8%.

5

Diagrama de difracción X sobre polvo:

El perfil de difracción de rayos X sobre polvo (ángulos de difracción) de la forma δ del clorhidrato de ivabradina se muestra según las líneas significativas agrupadas en la tabla siguiente:

10

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	4,1	1115	110	0,1004	21,753
2	6,8	183	145	0,8029	12,907
3	8,4	755	75	0,1004	10,531
4	10,9	1104	128	0,1171	8,087
5	12,2	195	19	0,1004	7,268
6	14,3	589	75	0,1338	6,214
7	14,7	1847	274	0,1506	6,013
8	15,3	1734	315	0,1840	5,802
9	16,3	1164	154	0,1338	5,442
10	16,8	3420	734	0,2175	5,269
11	17,5	790	78	0,1004	5,069
12	17,9	3389	503	0,1506	4,960
13	19,2	2467	407	0,1673	4,635
14	19,8	145	29	0,2007	4,477
15	20,4	313	52	0,1673	4,362
16	21,2	928	169	0,1840	4,198
17	21,7	2093	414	0,2007	4,099
18	22,2	3850	635	0,1673	4,007
19	22,5	576	76	0,1338	3,948
20	23,1	1588	236	0,1506	3,855
21	24,8	1665	247	0,1506	3,594
22	25,2	1212	120	0,1004	3,534
23	25,6	1507	249	0,1673	3,477

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
24	26,7	2042	303	0,1506	3,342
25	27,6	2281	414	0,1840	3,229
26	28,4	485	96	0,2007	3,138
27	29,6	599	99	0,1673	3,014

EJEMPLO 2: Composición farmacéutica

5 Fórmula de preparación de 1.000 comprimidos dosificados con 5 mg de
ivabradina base:

- 10
- Compuesto del Ejemplo 1.....5,39 g

Almidón de malz.....20 g

Sílice coloidal anhidra.....0,2 g

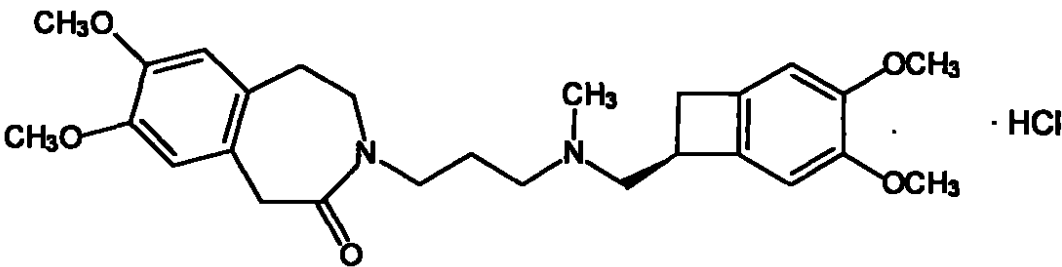
Manitol.....63,91 g

PVP.....10 g

Estearato de magnesio.....0,5 g

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina δ d de clorhidrato de ivabradina de fórmula (I):



5

(I)

10

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

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	4,1	1115	110	0,1004	21,753
2	6,8	183	145	0,8029	12,907
3	8,4	755	75	0,1004	10,531
4	10,9	1104	128	0,1171	8,087
5	12,2	195	19	0,1004	7,268
6	14,3	569	75	0,1338	6,214
7	14,7	1847	274	0,1506	6,013
8	15,3	1734	315	0,1840	5,802
9	16,3	1164	154	0,1338	5,442
10	16,8	3420	734	0,2175	5,269
11	17,5	790	78	0,1004	5,069
12	17,9	3389	503	0,1506	4,960
13	19,2	2467	407	0,1673	4,635

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
14	19,8	145	29	0,2007	4,477
15	20,4	313	52	0,1673	4,362
16	21,2	928	169	0,1840	4,198
17	21,7	2093	414	0,2007	4,099
18	22,2	3850	635	0,1673	4,007
19	22,5	576	76	0,1338	3,948
20	23,1	1588	236	0,1506	3,855
21	24,8	1665	247	0,1506	3,594
22	25,2	1212	120	0,1004	3,534
23	25,6	1507	249	0,1673	3,477
24	26,7	2042	303	0,1506	3,342
25	27,6	2281	414	0,1840	3,228
26	28,4	485	96	0,2007	3,138
27	29,6	599	99	0,1673	3,014

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina δ de clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y de acetonitrilo, o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, acetónitrilo y agua, hasta su disolución completa, luego se enfría progresivamente hasta cristalización completa y se recogen los cristales formados.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la solución de clorhidrato de ivabradina se siembra durante la etapa de enfriamiento.
4. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina δ del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
5. Utilización de la forma cristalina δ de clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes.

- 5 6. Utilización de la forma cristalina δ de clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o la prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como angina de pecho, infarto de miocardio y alteraciones del ritmo asociadas, así como en diferentes patologías que comprenden alteraciones del ritmo, en particular supraventriculares, y en la insuficiencia cardíaca.

I N P I
Departamento de Patentes

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

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

Página 1 de 1

Sus referencias para este expediente: 16257-F6

N° de registro nacional: 0510352

Título de la invención:

Forma cristalina delta del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que lo contienen.

Los solicitantes :

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

DESIGNAN COMO INVENTORES :

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

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

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

Fecha y firma del solicitante
o del mandatario (nombre y cargo del firmante)
el 11 de octubre de 2005
(firma)
François RIVIERE, Ingeniero de Patentes

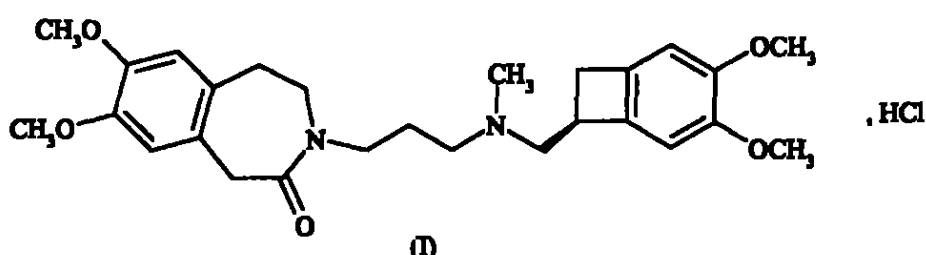
**FORMA CRISTALINA DELTA DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
QUE LA CONTIENEN**

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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

DESCRIPCIÓN

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



La ivabradina, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, particularmente propiedades bradicardizantes que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o la prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y las alteraciones del ritmo asociadas, así como diferentes patologías que comprenden alteraciones del ritmo, particularmente supra-ventriculares, y en la insuficiencia cardíaca.

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

Habida cuenta del interés farmacéutico por este compuesto, era primordial obtenerlo con una excelente pureza. Era igualmente importante poder sintetizarlo según un procedimiento fácilmente trasladable a escala industrial, y particularmente bajo una

forma que permitiera una filtración y un secado rápidos. Por último, esta forma debería ser perfectamente reproducible, fácilmente formulada y lo suficientemente estable como para permitir su almacenamiento prolongado sin necesidad de condiciones particulares de temperatura, de luz o de porcentaje de oxígeno.

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

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

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

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia Inter-reticular (Å)
1	4,1	1115	110	0,1004	21,753
2	6,8	183	145	0,8029	12,907
3	8,4	755	75	0,1004	10,531
4	10,9	1104	128	0,1171	8,087
5	12,2	195	19	0,1004	7,268
6	14,3	569	75	0,1338	6,214
7	14,7	1847	274	0,1506	6,013

8	15,3	1734	315	0,184	5,802
9	16,3	1164	154	0,1338	5,442
10	16,8	3420	734	0,2175	5,269
11	17,5	790	78	0,1004	5,069
12	17,9	3389	503	0,1506	4,980
13	19,2	2467	407	0,1673	4,635
14	19,8	145	29	0,2007	4,477
15	20,4	313	52	0,1673	4,362
16	21,2	928	169	0,184	4,198
17	21,7	2093	414	0,2007	4,099
18	22,2	3850	635	0,1673	4,007
19	22,5	576	76	0,1338	3,948
20	23,1	1588	236	0,1506	3,855
21	24,8	1665	247	0,1506	3,594
22	25,2	1212	120	0,1004	3,534
23	25,6	1507	249	0,1673	3,477
24	26,7	2042	303	0,1506	3,342
25	27,6	2281	414	0,184	3,229
26	28,4	485	96	0,2007	3,138
27	29,6	599	99	0,1673	3,014

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina δ del clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se precalienta acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y agua, se añade el clorhidrato de ivabradina, se deja enfriar la solución obtenida a temperatura ambiente y se deja a esta temperatura, luego se recogen los cristales formados.

- En el procedimiento de cristalización según la invención, se puede utilizar el clorhidrato de ivabradina obtenido por cualquier procedimiento, por ejemplo el clorhidrato de ivabradina obtenido por el procedimiento de preparación descrito en la patente EP 0 534 859.

- Ventajosamente, la solución puede sembrarse durante la etapa de enfriamiento.
- El acetonitrilo o la mezcla de acetonitrilo y agua se precalienta ventajosamente a una temperatura comprendida entre los 60°C y la temperatura de reflujo, más preferentemente a una temperatura comprendida entre 65 y 75°C.
- La dilución es preferentemente superior a 15 ml/g, más preferentemente comprendida entre 50 y 100 ml/g.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina δ del clorhidrato de ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y adecuados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar más particularmente aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublingüales, las cápsulas, las tabletas, los supositorios, las cremas, las pomadas, los geles dérmicos, las preparaciones inyectables, las suspensiones bebibles.

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

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

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

- Difractómetro PANalytical X'Pert Pro, detector X'Celerator, cámara de temperatura regulada,
- Tensión 45 KV, Intensidad 40mA,
- Montaje θ - θ ,
- Filtro de níquel ($K\beta$),

- Hendidura de Soller sobre el haz incidente y sobre el haz difractado: 0,04 rad,
- Hendiduras de divergencia automática: longitud irradiada 10 mm,
- Máscara: 10 mm,
- Hendidura anti-difusión: $1/2^\circ$,
- Modo de medida: continuo de 3° a 30° , con un incremento de $0,017^\circ$,
- Tiempo de medida por paso: 19,7 s,
- Tiempo total: 4 min 32 s,
- Velocidad de medida: 0,108 °/s.
- Temperatura de medición: ambiente

EJEMPLO 1: Forma cristalina δ de clorhidrato de ivabradina

Se precalentaron 160 ml de acetonitrilo a 70°C , a continuación se añadieron 2 g del clorhidrato de ivabradina obtenido según el procedimiento descrito en la patente EP 0534 859 por partes y agitando, hasta su disolución completa. La solución se almacenó seguidamente a temperatura ambiente durante 2 días. Los cristales se retiraron por filtración a vacío y se extendieron sobre un plato de cristalización.

El contenido en agua del producto obtenido, determinado por colorimetría, era del 2,8%.

Diagrama de difracción X sobre polvo:

El perfil de difracción de rayos X sobre polvo (ángulos de difracción) de la forma δ del clorhidrato de ivabradina se muestra según las líneas significativas agrupadas en la tabla siguiente:

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia Inter- reticular (Å)
1	4,1	1115	110	0,1004	21,753

2	6,8	183	145	0,8029	12,907
3	8,4	755	75	0,1004	10,531
4	10,9	1104	128	0,1171	8,087
5	12,2	195	19	0,1004	7,268
6	14,3	589	75	0,1338	6,214
7	14,7	1847	274	0,1506	6,013
8	15,3	1734	315	0,184	5,802
9	16,3	1164	154	0,1338	5,442
10	16,8	3420	734	0,2175	5,269
11	17,5	790	78	0,1004	5,069
12	17,9	3389	503	0,1506	4,960
13	19,2	2467	407	0,1673	4,635
14	19,8	145	29	0,2007	4,477
15	20,4	313	52	0,1673	4,362
16	21,2	928	169	0,184	4,198
17	21,7	2093	414	0,2007	4,099
18	22,2	3850	635	0,1673	4,007
19	22,5	576	76	0,1338	3,948
20	23,1	1588	236	0,1506	3,855
21	24,8	1685	247	0,1506	3,594
22	25,2	1212	120	0,1004	3,534
23	25,8	1507	249	0,1673	3,477
24	26,7	2042	303	0,1506	3,342
25	27,6	2281	414	0,184	3,229
26	28,4	485	96	0,2007	3,138
27	29,6	599	99	0,1673	3,014

EJEMPLO 2: Composición farmacéutica

Fórmula de preparación de 1000 comprimidos dosificados con 5 mg de ivabradina base:

Compuesto del ejemplo 1.....5,39 g
Almidón de maíz.....20 g

Silice coloidal anhidra.....	0,2 g
Manitol.....	63,81 g
PVP.....	10 g
Estearato de magnesio.....	0,5 g

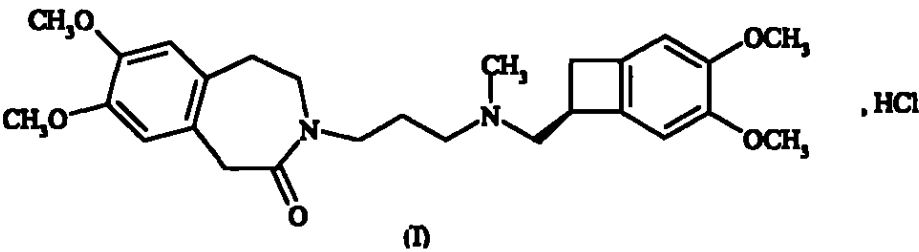
**FORMA CRISTALINA DELTA DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
QUE LA CONTIENEN**

REIVINDICACIONES

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

REVINDICACIONES

1. Forma cristalina δ de clorhidrato de ivabradina de fórmula (I):



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

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia Inter- reticular (Å)
1	4,1	1115	110	0,1004	21,753
2	6,8	183	145	0,8029	12,907
3	8,4	755	75	0,1004	10,531
4	10,9	1104	128	0,1171	8,087
5	12,2	195	19	0,1004	7,268

6	14,3	569	75	0,1338	6,214
7	14,7	1847	274	0,1506	6,013
8	15,3	1734	315	0,184	5,802
9	16,3	1164	154	0,1338	5,442
10	16,8	3420	734	0,2175	5,269
11	17,5	790	78	0,1004	5,069
12	17,9	3389	503	0,1506	4,960
13	19,2	2467	407	0,1673	4,635
14	19,8	145	29	0,2007	4,477
15	20,4	313	52	0,1673	4,362
16	21,2	928	169	0,184	4,198
17	21,7	2093	414	0,2007	4,099
18	22,2	3850	635	0,1673	4,007
19	22,5	576	76	0,1338	3,948
20	23,1	1588	236	0,1506	3,855
21	24,8	1665	247	0,1506	3,594
22	25,2	1212	120	0,1004	3,534
23	25,6	1507	249	0,1673	3,477
24	26,7	2042	303	0,1506	3,342
25	27,6	2281	414	0,184	3,229
26	28,4	485	96	0,2007	3,138
27	29,6	599	99	0,1673	3,014

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina δ del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, caracterizado porque se precalienta el acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y agua, se añade el clorhidrato de ivabradina se deja enfriar la solución obtenida a temperatura ambiente y se deja a esta temperatura hasta cristalización completa y luego se recogen los cristales formados.

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

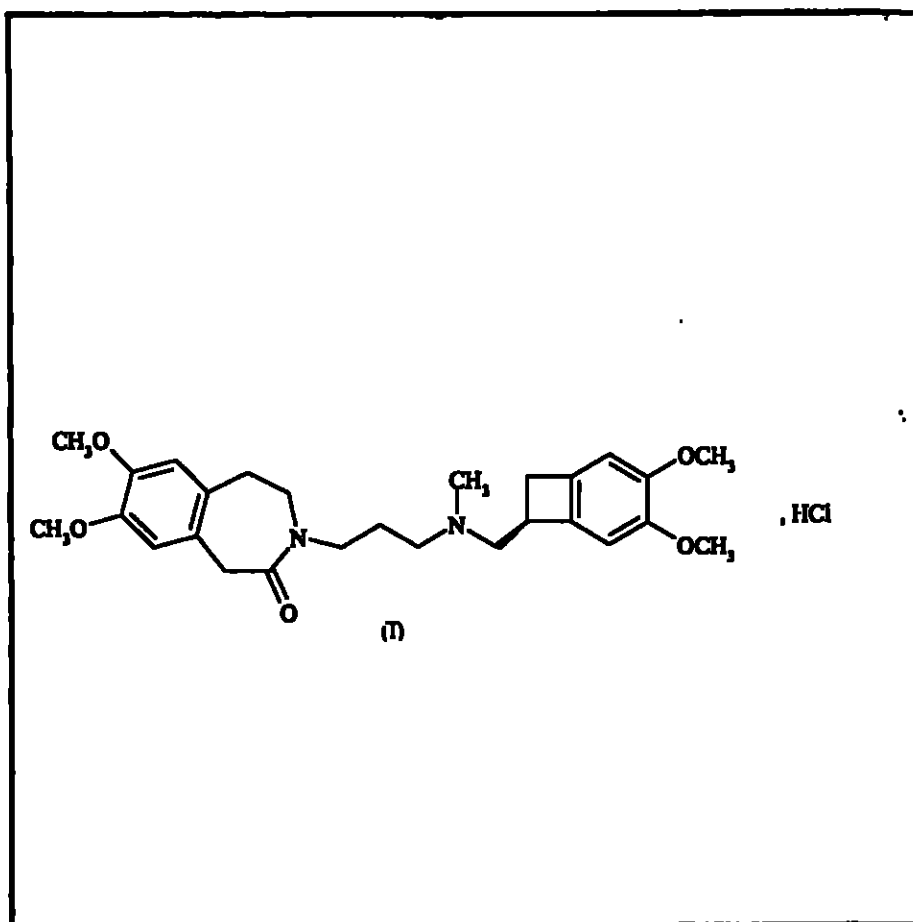
4. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina δ del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

5. Utilización de la forma cristalina δ del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes.

6. Utilización de la forma cristalina δ del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o la prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y las alteraciones del ritmo asociadas, así como las diferentes patologías que comprenden alteraciones del ritmo, particularmente supra-ventriculares, y en la insuficiencia cardíaca.

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

ARTE FINAL 12X12



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

**COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA DE PRESENTACIÓN DE LA
SOLICITUD**

SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-101549-00000-0000
Fee: 2008-10-09 12:08:23 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 REPRESENTACION Folio: 57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 77,580
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2006

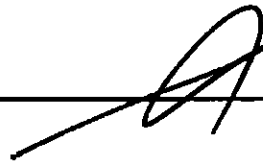
***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54556022	06/10/2006	1,186,000.00

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

CANT. REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

COMPROBANTE DE PAGO POR REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-101549-00000-0000
Fec: 2006-10-09 12:06:23 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
AN 411 PRESENTACION Folios: 47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 77,582
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54556022	06/10/2006	1,186,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

59
55

**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 **09 OCT 2006**

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia