

2.F



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-101550

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

1 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A G k 3' / 165

SOLICITANTE LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO 12 Place de la Défense 92415 COURBEVOIE CEDEX FRANCIA

APODERADO JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

BOGOTÁ, D C , 06, de Octubre de 2006

SS

PETITORIO

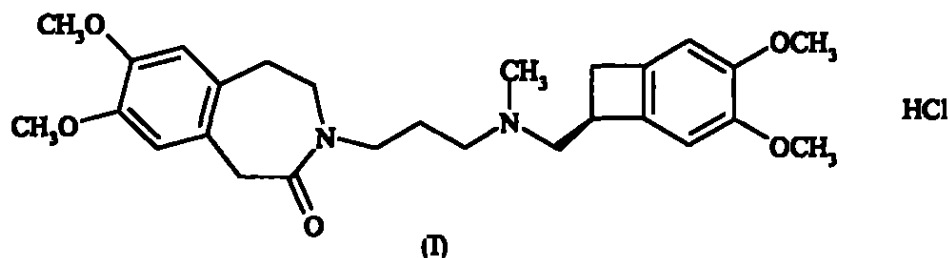
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 05-101550-00000-0000
Fec 2008-10-09 12:09:51 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 2 PATENTES
Eve 1 REGISTRO
Act 411 PRESENTACION
Folios. 59

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 60 00 Fax 01 55 72 72 13 E Mail Domicilio 92415 COURBEVOIE Cédex France		IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ 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 5300938 Fax 5300958 E-Mail		IDENTIFICACION CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Número 79'875.870 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 CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Número _____			
5		Título (54) FORMA CRISTALINA DELTA d DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN							
6		Clasificación Internacional (51)							
7		Prioridad		(33) País de Origen		(32) Fecha		(31) N de Solicitud	
SI ☒ NO ☐				FRANCIA		11 de octubre de 2005		75 INPI PARIS	
								26 Bis SP	
								0510354	
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 si fuere el caso.
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- ☒ Resumen y extracto para publicación



NOMBRE JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA

Juan Manuel Serrano

C C 79 875 670 Bogota

TP 124953

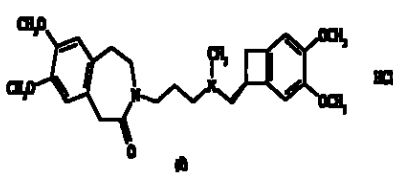
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N de solicitud		(51) Int Cl	
22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante(s) LES LABORATOIRES SERVIER	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
		(72) Inventor(es) HOWARD Stéphane, AUGUSTE Marie Noëlle DAMIEN Gérard	
		(74) Apoderado Juan Manuel Serrano Castillo	
(54) Título			

Resumen Revindicar(es)

RESUMEN

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

Forma cristalina δd del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I)



Caracterizada por su diagrama de difracción X sobre polvo.

La presente invención se refiere a la forma cristalina δd 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 δd 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 hasta cristalización completa luego se deshidratan los cristales obtenidos.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina δd 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 gregase los comprimidos sublingüales las cápsulas, las tabletas los supositorios las cremas, las pomadas los geles dérmicos las preparaciones inyectables las suspensiones bebibles

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

COPIA CERTIFICADA DE LA PRIMERA SOLICITUD

6/

BREVET D'INVENTION

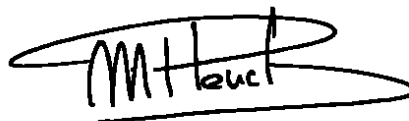
CERTIFICAT D'UTILITE CERTIFICAT D'ADDITION

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 JUIL 2006

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



Martine PLANCHE

17



BREVET D INVENTION CERTIFICAT D UTILITE



N 11354 05

24 rue de Saint Peterbourg 75200 Paris Cedex 08

Pour vos informations INPI DIRECT

INPI Direct 0 825 83 85 87

REQUETE EN DELIVRANCE

page 1/2



Téléphone 33 (0)1 53 04 52 65

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

RÉCEVÉ DATE 1 OCT 2005 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉ PAR INPI 11 OCT 2005 Vos références pour ce dossier (facultatif) 16257 F7	NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE A QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12 Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE
--	--

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

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Forme cristalline de l'acide du chlorhydrate de fivabradine son procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent
--

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

DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases) ☐ Personne morale ☐ Personne physique	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
---	--

Remplir impérativement la 2^{ème} page

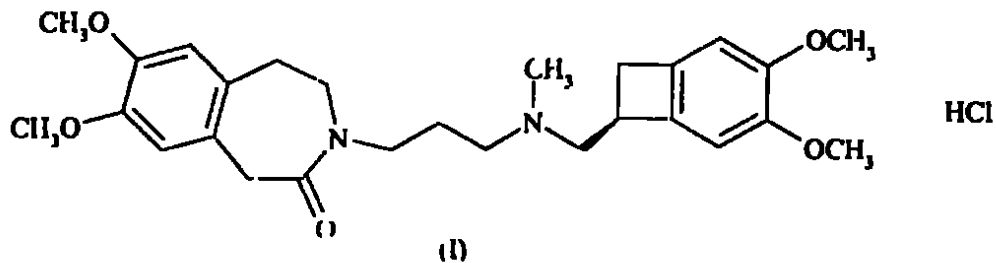
13

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

REMISE DES PIÈCES DATE 11 OCT 2005 LIEU 75 INPI PARIS 26bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0510354 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		DE 540 0W/010905	
10 MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom	RIVIERE		
Prenom	François		
Cabinet ou Société	LES LABORATOIRES SERVIER		
Nationalité	FR		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12 Place de la Défense	
	Code postal et ville	92 241 15 COURBEVOIE Cedex	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)	01 55 72 80 00		
N° de télécopie (facultatif)	01 55 72 72 13		
Adresse électronique (facultatif)			
17 INVENTEURS		Uniquement pour une demande de brevet (voir notice explicative Rubrique 17)	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		☐ Oui ☒ Non Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
18 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (voir notice explicative Rubrique 18)	
Etablissement immédiat ou établissement différé		☒ ☐ 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) ☐ PME ☐ Organisme à but non lucratif dans le domaine de l'enseignement ou de la recherche	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		☐	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		☐	
Si vous avez utilisé l'imprimé Sulte® Indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) François RIVIERE Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	

Conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6.01.1978 modifiée n° 106 à l'usage des
inventeurs de l'INPI. Les données à caractère personnel qui sont éligibles à ce droit de refus peuvent être
aux fichiers et aux services, sous réserve d'un droit d'accès et de modification par les données vous concernant
ce formulaire sont exclusivement destinés pour identifier le titulaire de la demande et son adresse électronique

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



5 Livabradine ainsi que ses sels d'addition 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 livabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et plus particulièrement de son chlorhydrate ont été décrits dans le brevet européen EP 0534 859

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

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

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

Plus spécifiquement la présente invention concerne la forme cristalline 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	414	41	0,1004	21.672
2	6.8	176	139	0.8029	13,078
3	8.6	1020	101	0.1004	10.305
4	9.1	323	43	0.1338	9.687
5	10.9	224	30	0.1338	8.100
6	11.7	354	47	0.1338	7.592
7	14.6	2774	458	0.1673	6.074
8	15.3	1805	328	0.184	5.800
9	16.6	986	163	0,1673	5.345
10	17.2	3821	946	0.2509	5.153
11	18.1	2290	378	0.1673	4.898
12	19.1	440	73	0.1673	4.649
13	19.6	289	38	0.1338	4.526

Raie n°	Angle 2 theta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter réticulaire (Å)
14	20 1	650	86	0 1338	4 408
15	20 9	887	146	0 1673	4 252
16	21 4	3112	565	0 184	4 147
17	22 1	1708	254	0 1506	4 027
18	22 5	1191	275	0 2342	3 945
19	23 4	619	102	0 1673	3 800
20	23 9	1343	222	0 1673	3 728
21	24 7	256	34	0 1338	3 604
22	25 6	309	41	0 1338	3 482
23	26 2	1899	313	0 1673	3 397
24	26 9	1588	183	0 1171	3 310
25	27 6	1357	224	0 1673	3 231
26	29 1	140	37	0 2676	3 069
27	29 5	145	29	0 2007	3 023

L'invention s'étend également à un procédé de préparation de la forme cristalline δ d du chlorhydrate de l'ivabradine caractérisée en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et d'acétonitrile jusqu'à dissolution complète puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète suivi du séchage et on recueille les cristaux formes

• 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 d du chlorhydrate de l'ivabradine avec un ou plusieurs excipients inertes non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale parentérale (intraveineuse ou sous cutanée) nasale les comprimés

10

simples ou dragées, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables.

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

Les exemples suivants illustrent l'invention.

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

- | | |
|----|---|
| 10 | <p>Diffractomètre PANalytical X'Pert Pro détecteur X'Celerator chambre régulée en température</p> <p>Tension 45 KV intensité 40mA</p> <p>Montage θ/θ</p> <p>Filtre nickel ($K\beta$)</p> |
| 15 | <p>Fente de Soller sur le faisceau incident et sur le faisceau diffracté 0,04 rad</p> <p>Fentes de divergence automatique longueur irradiée 10 mm</p> <p>Masque 10 mm</p> <p>Fente anti diffusion 1/2</p> <p>Mode de mesure continu de 3 à 30 avec une incrementation de 0,017°</p> |
| 20 | <p>Temps de mesure par pas 19,7 s</p> <p>Temps total 4 min 32 s</p> <p>Vitesse de mesure 0,108 s</p> |

EXEMPLE 1 Forme cristalline δ d du chlorhydrate de l ivabradine

160 ml d'acetonitrile sont prechauffés à 70°C puis 2 g du chlorhydrate de l ivabradine obtenu selon le procédé décrit dans le brevet F-P 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. Les cristaux sont ensuite chauffés à une température de 85 °C par chauffage graduel de 10 °C /min et maintenus à 85 °C pendant 4 heures.

Diagramme de diffraction X sur poudre

Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme δ d 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	414	41	0.1004	21.672
2	6.8	176	139	0.8029	13.078
3	8.6	1020	101	0.1004	10.305
4	9.1	323	43	0.1338	9.687
5	10.9	224	30	0.1338	8.100
6	11.7	354	47	0.1338	7.592
7	14.6	2774	458	0.1673	6.074
8	15.3	1805	328	0.184	5.800
9	16.6	986	163	0.1673	5.345
10	17.2	3821	946	0.2509	5.153
11	18.1	2290	378	0.1673	4.898
12	19.1	440	73	0.1673	4.649
13	19.6	289	38	0.1338	4.526

H

Raisé n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter rétiulaire (Å)
14	20 1	650	86	0 1338	4 408
15	20 7	887	146	0 1673	4 252
16	21 4	3112	565	0 184	4 147
17	22 1	1708	254	0 1506	4 027
18	22 5	1191	275	0 2342	3 945
19	23 4	619	102	0 1673	3 800
20	23 9	1343	222	0 1673	3 728
21	24 7	256	34	0 1338	3 604
22	25 6	309	41	0 1338	3 482
23	26 2	1899	313	0 1673	3 397
24	26 9	1588	183	0 1171	3 310
25	27 6	1357	224	0 1673	3 231
26	29 1	140	37	0 2676	3 069
27	29 5	145	29	0 2007	3 023

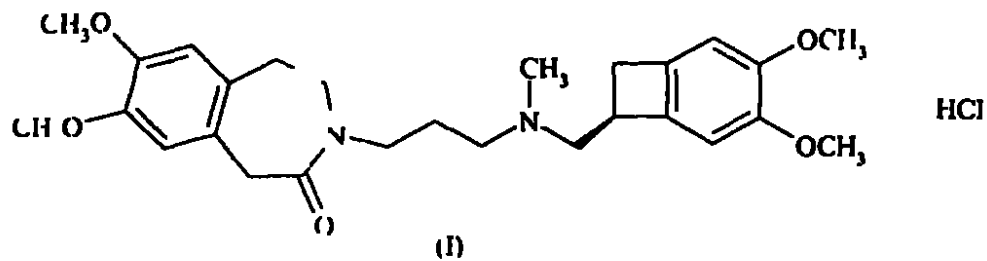
EXEMPLE 2 Composition pharmaceutique

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

Composé de l'exemple 1	5 39 g
Amidon de mais	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 mesure sur un diffractomètre PANalytical X Pert Pro avec un détecteur X Celerator et exprimée 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	414	41	0.1004	21.672
2	6.8	176	139	0.8029	13.078
3	8.6	1020	101	0.1004	10.305
4	9.1	323	43	0.1338	9.687
5	10.9	224	30	0.1338	8.100
6	11.7	354	47	0.1338	7.592
7	14.6	2774	458	0.1673	6.074
8	15.3	1805	328	0.184	5.800
9	16.6	986	163	0.1673	5.345
10	17.2	1821	946	0.2509	5.153
11	18.1	2200	378	0.1673	4.898
12	19.1	440	73	0.1673	4.649

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter réticulaire (Å)
13	19.6	289	38	0.1338	4.526
14	20.1	650	86	0.1338	4.408
15	20.9	887	146	0.1673	4.252
16	21.4	3112	565	0.184	4.147
17	22.1	1708	254	0.1506	4.027
18	22.5	1191	275	0.2342	3.945
19	23.4	619	102	0.1673	3.800
20	23.9	1343	222	0.1673	3.728
21	24.7	256	34	0.1338	3.604
22	25.6	309	41	0.1338	3.482
23	26.2	1899	313	0.1673	3.397
24	26.9	1588	183	0.1171	3.310
25	27.6	1357	224	0.1673	3.231
26	29.1	140	37	0.2676	3.069
27	29.5	145	29	0.2007	3.023

- 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 jusqu'à dissolution complète puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète suivi du séchage et on recueille les cristaux formes
- 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 inertes 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

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter reticulaire (Å)
13	19 6	289	38	0 1338	4,526
14	20 1	650	86	0 1338	4 408
15	20 9	887	146	0 1673	4 252
16	21 4	3112	565	0 184	4 147
17	22 1	1708	254	0 1506	4 027
18	22 5	1191	275	0 2342	3 945
19	23 4	619	102	0 1673	3 800
20	23 9	1343	222	0 1673	3 728
21	24 7	256	34	0 1338	3 604
22	25,6	309	41	0 1338	3 482
23	26 2	1899	313	0 1673	3,397
24	26 9	1588	183	0 1171	3 310
25	27 6	1357	224	0 1673	3,231
26	29 1	140	37	0,2676	3,069
27	29 5	145	29	0 2007	3 023

- 2 Procédé de préparation de la forme cristalline δ d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et d'acetonitrile jusqu'à dissolution complète puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète suivi du séchage 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 d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1 en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes non toxiques et pharmaceutiquement acceptables
- 5 Utilisation de la forme cristalline δ d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1 pour la fabrication de médicaments utiles comme bradycardisants

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

- 6 Utilisation de la forme cristalline $\delta\delta$ du chlorhydrate de Ivabradine selon la revendication 1 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme notamment supra ventriculaires et dans l'insuffisance cardiaque



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle Livre VI



N° 11 235 02

DEPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétré
75800 Paris Cedex 08
Téléphone 01 51 04 51 04 / Fax 01 42 93 59 30

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 lisiblement à l encre noire

6 210/00

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>		16 1
N D ENREGISTREMENT NATIONAL		0510354
TITRE DE L INVENTION (200 caractères au plus en lettres) Forme cristalline delta I du chlorhydrate de l'abiraterone son procédé de préparation et ses compositions pharmaceutiques qui la contiennent		
LE(S) DEMANDEUR(S) LES LABORATOIRES SIVIER 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 Prénoms Adresse Rue Code postal et ville Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		HORVATH Stéphane 35 rue d'Orléans 45380 LA CHAPELLE SAINT MESMIN
Nom Prénoms Adresse Rue Code postal et ville Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		AUGUSTE Marie Noëlle 3 bis rue Blaise 45000 ORLEANS
Nom Prénoms Adresse Rue Code postal et ville Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		DAMIEN Christophe 11 bis rue du Blénois 45100 MEUNG SUR LOIRE
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 11 octobre 2005 François RIVIERE Ingénieur brevet		

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 d DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
QUE LA CONTIENEN**

TRADUCCIÓN SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD

16257-F7 H

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

✓
17

Primera solicitud

INPI

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

SOLICITUD DE CONCESIÓN

Página 1 de 2

Entrega del expediente el 11 de octubre de 2005
En 75 INPI PARIS 28 bis SP
N de Registro 0510354
Fecha de solicitud 11 de octubre de 2005
Sus referencias para este expediente 16257 F7

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-d 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
Nº fax

Francesa
01 55 72 60 00
01 55 72 72 13

Primera solicitud

INPI

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDADSOLICITUD 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 0510354

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

☒ 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 ☒

11 Firma del solicitante o del mandatario

(Nombre y cargo del firmante)

François RIVIERE Ingeniero de Patentes

(Firma)

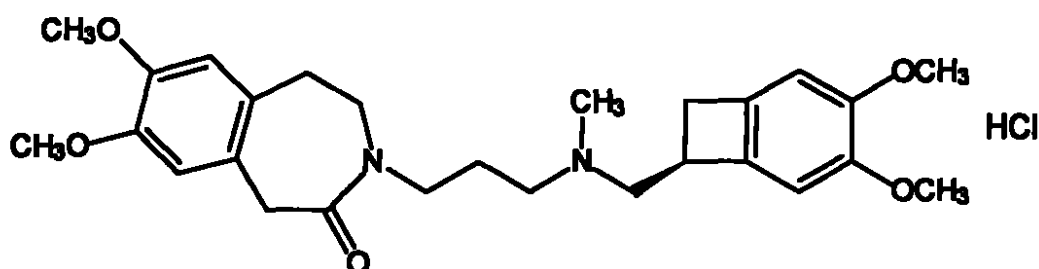
Visado de la Administración o del INPI

(Firma)

19

**FORMA CRISTALINA DELTA-D 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 cardíaca

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

~~20~~

oxígeno

La patente EP 0534 859 describe un procedimiento de síntesis de ivabradina y de su clorhidrato Sin embargo este documento no precisa las
5 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
10 definida y presentando características interesantes de estabilidad y de procesabilidad

Más específicamente la presente invención se refiere a la forma cristalina de clorhidrato de ivabradina caracterizada por el diagrama de difracción X
15 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 punto x grados) de anchura de línea a media altura ("FWHM expresada en grados) y de distancia interreticular d
20 (expresada en Å)

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	4 1	414	41	0 1004	21 672
2	6 8	176	139	0 8029	13 078
3	8 6	1020	101	0 1004	10 305
4	9 1	323	43	0 1338	9 687
5	10 9	224	30	0 1338	8 100
6	11 7	354	47	0 1338	7 592
7	14 6	2774	458	0 1673	6 074
8	15 3	1805	328	0 1840	5 800
9	16 6	986	163	0 1673	5 345
10	17 2	3821	946	0 2509	5 153
11	18 1	2290	378	0 1673	4 898
12	19 1	440	73	0 1673	4 649
13	19 6	289	38	0 1338	4 526

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
14	20 1	650	86	0 1338	4 408
15	20 9	887	146	0 1673	4 252
16	21 4	3112	565	0 1840	4 147
17	22 1	1708	254	0 1506	4 027
18	22 5	1191	275	0 2342	3 945
19	23 4	619	102	0 1673	3 800
20	23 9	1343	222	0 1673	3 728
21	24 7	256	34	0 1338	3 604
22	25 6	309	41	0 1338	3 482
23	26 2	1899	313	0 1673	3 397
24	26 9	1588	183	0 1171	3 310
25	27 6	1357	224	0 1673	3 231
26	29 1	140	37	0 2676	3 069
27	29 5	145	29	0 2007	3 023

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina δ d de clorhidrato de ivabradina caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y de acetónitrilo 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 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

15

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina δ d de 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 en particular aquellas que son adecuadas para la administración oral parenteral

20

(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

Los ejemplos siguientes ilustran la invención

10

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 ($K\beta$)
Hendidura de Soller sobre el haz incidente y sobre el haz difractado 0.04
20 rad
Hendiduras de divergencia automática longitud irradiada 10 mm
Máscara 10 mm
Hendidura antirreflexión 1/2
Modo de medida continuo de 3° a 30° con un incremento de 0.017°
25 Tiempo de medida por paso 19.7 s
Tiempo total 4 min 32 s
Velocidad de medida $0.108^\circ/\text{s}$

EJEMPLO 1 Forma cristalina δ de clorhidrato de ivabradina

30

- 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
35 durante 2 días Los cristales se retiraron por filtración a vacío y se extendieron sobre un plato de cristalización A continuación los cristales se calentaron a una temperatura de 85°C según calentamiento gradual de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ y se

mantuvieron a 85°C durante 4 horas
Diagrama de difracción X sobre polvo

El perfil de difracción de rayos X sobre polvo (ángulos de difracción) de la
s forma δd 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 interreticular (Å)
1	4 1	414	41	0 1004	21 672
2	6 8	176	139	0 8029	13 078
3	8 6	1020	101	0 1004	10 305
4	9 1	323	43	0 1338	9 687
5	10 9	224	30	0 1338	8 100
6	11 7	354	47	0 1338	7 592
7	14 6	2774	458	0 1673	6 074
8	15 3	1805	328	0 1840	5 800
9	16 6	986	163	0 1673	5 345
10	17 2	3821	946	0 2509	5 153
11	18 1	2290	378	0 1673	4 898
12	19 1	440	73	0 1673	4 649
13	19 6	289	38	0 1338	4 526
14	20 1	650	86	0 1338	4 408
15	20 9	887	146	0 1673	4 252
16	21 4	3112	565	0 1840	4 147
17	22 1	1708	254	0 1506	4 027
18	22 5	1191	275	0 2342	3 945
19	23 4	619	102	0 1673	3 800
20	23 9	1343	222	0 1673	3 728
21	24 7	256	34	0 1338	3 604
22	25 6	309	41	0 1338	3 482
23	26 2	1899	313	0 1673	3 397
24	26 9	1588	183	0 1171	3 310
25	27 6	1357	224	0 1673	3 231
26	29 1	140	37	0 2676	3 069
27	29 5	145	29	0 2007	3 023

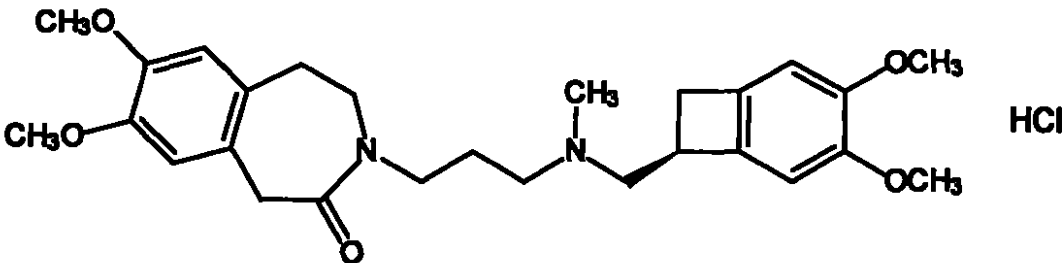
EJEMPLO 2 Composición farmacéutica

Fórmula de preparación de 1 000 comprimidos dosificados con 5 mg de ivabradina base

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

REIVINDICACIONES

1 Forma cnstalina δd de clorhidrato de ivabradina de fórmula (I)



5

(I)

10

caractenzada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente
medido en un difractómetro PANalytical XPert Pro con un detector
XCelerator 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	414	41	0 1004	21 672
2	6 8	176	139	0 8029	13 078
3	8 6	1020	101	0 1004	10 305
4	9 1	323	43	0 1338	9 687
5	10 9	224	30	0 1338	8 100
6	11 7	354	47	0 1338	7 592
7	14 6	2774	458	0 1673	6 074
8	15 3	1805	328	0 1840	5 800
9	16 6	986	163	0 1673	5 345
10	17 2	3821	948	0 2509	5 153
11	18 1	2280	378	0 1673	4 898
12	19 1	440	73	0 1673	4 649
13	19 6	289	38	0 1338	4 526

26

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
14	20 1	650	86	0 1338	4 408
15	20 9	887	146	0 1673	4 252
16	21 4	3112	565	0 1840	4 147
17	22 1	1708	254	0 1506	4 027
18	22 5	1191	275	0 2342	3 945
19	23 4	619	102	0 1673	3 800
20	23 9	1343	222	0 1673	3 728
21	24 7	256	34	0 1338	3 604
22	25 6	309	41	0 1338	3 482
23	26 2	1899	313	0 1673	3 397
24	26 9	1588	183	0 1171	3 310
25	27 6	1357	224	0 1673	3 231
26	29 1	140	37	0 2676	3 069
27	29 5	145	29	0 2007	3 023

- 2 Procedimiento de preparación de la forma cristalina δ d de clorhidrato de ivabradina caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y de acetonitrilo 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 d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 en combinación con uno o vanos vehículos inertes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables
- 5 Utilización de la forma cristalina δ d de clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes
- 6 Utilización de la forma cristalina δ d de clorhidrato de ivabradina según la

revindicación 1 para la fabricación de medicamentos utiles en el
tratamiento o la prevención de dferentes situaciones clínicas de ischemia
miocárdica tales como angina de pecho infarto de miocardio y
alteraciones del ritmo asociadas así como en diferentes patologías que
5 comprenden alteraciones del ritmo en particular supraventriculares y en
la insuficiencia cardiaca

10

15

20

25

3

26

INPI
Departamento de Patentes

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

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

Página 1 de 1

Sus referencias para este expediente 16257 F7
N de registro nacional 0510354
Título de la invención

Forma cristalina delta-d 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

✓

29

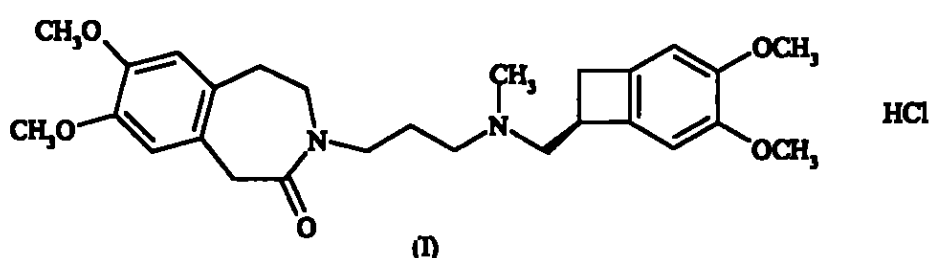
**FORMA CRISTALINA DELTA d DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
QUE LA CONTIENEN**

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a la forma cristalina δd 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 cardiaca

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

21

un procedimiento fácilmente trasladable a escala industrial y particularmente bajo una forma que permitiera una 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 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 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 2θ 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 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
1	4 1	414	41	0 1004	21 672
2	6 8	176	139	0 8029	13 078
3	8 6	1020	101	0 1004	10 305
4	9 1	323	43	0 1338	9 687
5	10 9	224	30	0 1338	8 100
6	11 7	354	47	0 1338	7 592

32

7	14 6	2774	458	0 1673	6 074
8	15 3	1805	328	0 184	5 800
9	16 6	986	163	0 1673	5 345
10	17 2	3821	946	0 2509	5 153
11	18 1	2290	378	0 1673	4 898
12	19 1	440	73	0 1673	4 649
13	19 6	289	38	0 1338	4 526
14	20 1	650	86	0 1338	4 408
15	20 9	887	146	0 1673	4 252
16	21 4	3112	565	0 184	4 147
17	22 1	1708	254	0 1506	4 027
18	22 5	1191	275	0 2342	3 945
19	23 4	619	102	0 1673	3 800
20	23 9	1343	222	0 1673	3 728
21	24 7	256	34	0 1338	3 604
22	25 6	309	41	0 1338	3 482
23	26 2	1899	313	0 1673	3 397
24	26 9	1588	183	0 1171	3 310
25	27 6	1357	224	0 1673	3 231
26	29 1	140	37	0 2676	3 069
27	29 5	145	29	0 2007	3 023

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina δ d 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 hasta cristalización completa luego se deshidratan los cristales obtenidos

- 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 deshidratación se realiza preferentemente por calentamiento

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina δ d 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 temperatura regulada

3A

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
Modo de medida continuo de 3° a 30° con un incremento de 0.017°
Tiempo de medida por paso 19.7 s
Tiempo total 4 min 32 s
Velocidad de medida 0.108 /s

EJEMPLO 1 Forma cristalina δ d 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. Los cristales se calentaron seguidamente a una temperatura de 85°C por calentamiento graduado de 10°C/min y mantenido a 85°C durante 4 horas.

Diagrama de difracción X sobre polvo

El perfil de difracción de rayos X sobre polvo (ángulos de difracción) de la forma δ d 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
----------	-------------------------------	--------------------	------------------------------------	------------------	----------------------------------

					(A)
1	4 1	414	41	0 1004	21 672
2	6 8	176	139	0 8029	13 078
3	8 6	1020	101	0 1004	10 305
4	9 1	323	43	0 1338	9 687
5	10 9	224	30	0 1338	8 100
6	11 7	354	47	0 1338	7 592
7	14 6	2774	458	0 1673	6 074
8	15 3	1805	328	0 184	5 800
9	16 6	986	163	0 1673	5 345
10	17 2	3821	946	0 2509	5 153
11	18 1	2290	378	0 1673	4 898
12	19 1	440	73	0 1673	4 649
13	19 6	289	38	0 1338	4 526
14	20 1	650	86	0 1338	4 408
15	20 9	887	146	0 1673	4 252
16	21 4	3112	585	0 184	4 147
17	22 1	1708	254	0 1506	4 027
18	22 5	1191	275	0 2342	3 945
19	23 4	619	102	0 1673	3 800
20	23 9	1343	222	0 1673	3 728
21	24 7	256	34	0 1338	3 604
22	25 6	309	41	0 1338	3 482
23	26 2	1899	313	0 1673	3 397
24	26 9	1588	183	0 1171	3 310
25	27 6	1357	224	0 1673	3 231
26	29 1	140	37	0 2676	3 069
27	29 5	145	29	0 2007	3 023

EJEMPLO 2 Composición farmacéutica

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

Handwritten signature

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

81

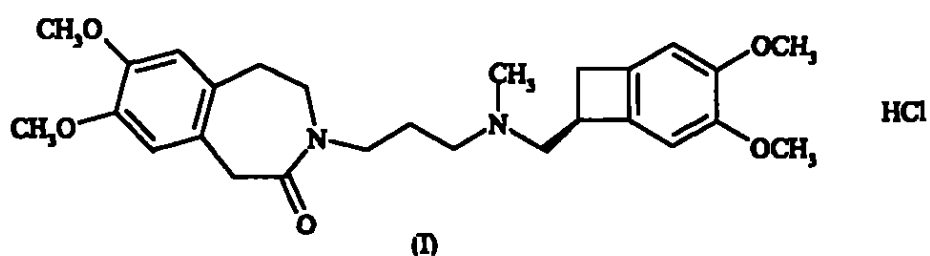
**FORMA CRISTALINA DELTA d DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
QUE LA CONTIENEN**

REIVINDICACIONES

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

REIVINDICACIONES

1 Forma cristalina δ d 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	414	41	0 1004	21 672
2	6 8	178	139	0 8029	13 078
3	8 8	1020	101	0 1004	10 305
4	9 1	323	43	0 1338	9 687
5	10 9	224	30	0 1338	8 100
6	11 7	354	47	0 1338	7 592

39

7	14 6	2774	458	0 1673	6 074
8	15 3	1805	328	0 184	5 800
9	16 6	986	163	0 1673	5 345
10	17 2	3821	946	0 2509	5 153
11	18 1	2290	378	0 1673	4 898
12	19 1	440	73	0 1673	4 649
13	19 6	289	38	0 1338	4 526
14	20 1	850	86	0 1338	4 408
15	20 9	887	146	0 1673	4 252
16	21 4	3112	565	0 184	4 147
17	22 1	1708	254	0 1506	4 027
18	22 5	1191	275	0 2342	3 945
19	23 4	619	102	0 1673	3 800
20	23 9	1343	222	0 1673	3 728
21	24 7	256	34	0 1338	3 604
22	25 6	309	41	0 1338	3 482
23	26 2	1899	313	0 1673	3 397
24	26 9	1588	183	0 1171	3 310
25	27 6	1357	224	0 1673	3 231
26	29 1	140	37	0 2676	3 069
27	29 5	145	29	0 2007	3 023

2 Procedimiento de preparación de la forma cristalina 8d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 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 hasta cristalización completa a continuación se deshidratan los cristales obtenidos

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

AO

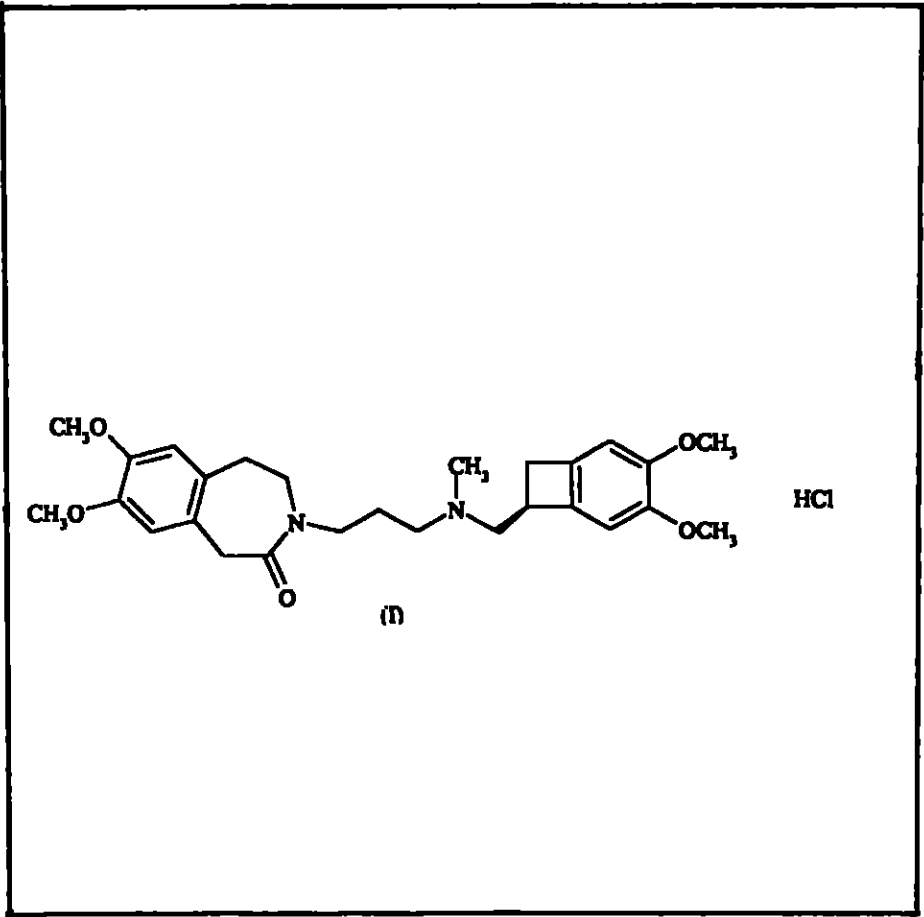
8d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 en combinación con uno o varios vehículos inertes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables

5 Utilización de la forma cristalina 8d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes

6 Utilización de la forma cristalina 8d 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 angina de pecho el infarto de miocardio y las alteraciones del ritmo asociadas así como en diferentes patologías que comprenden alteraciones del ritmo particularmente supra-ventriculares y en la insuficiencia cardíaca

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

ARTE FINAL 12X12



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

PODER Y CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACIÓN LEGAL

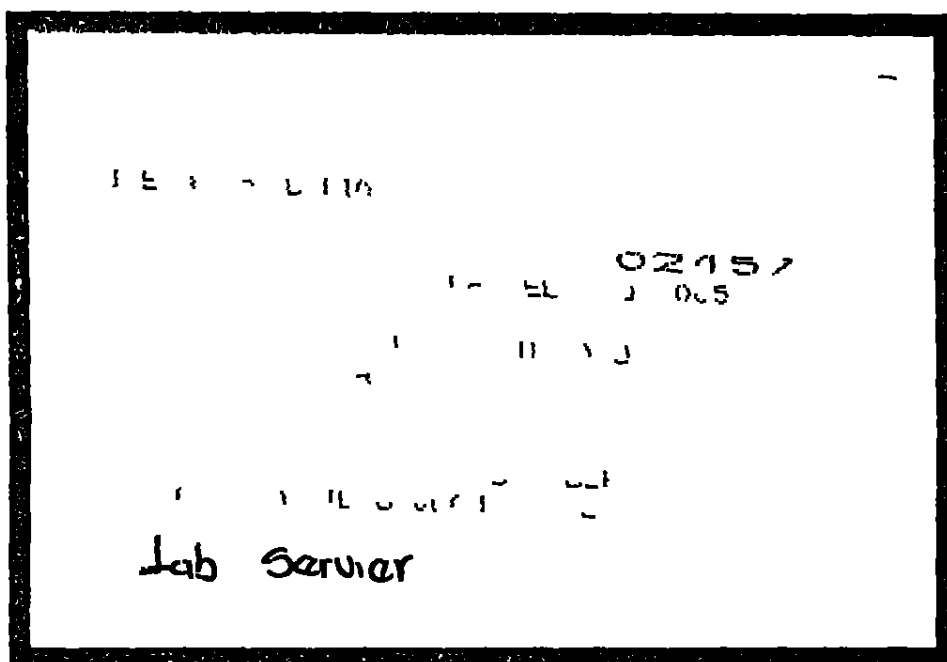
15

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](http://www.notaria36.net) E-mail [notaria36@gmail com](mailto:notaria36@gmail.com)



Ma del Pilar Moreno de Alvarado
NOTARIA

43

AA 22484096



ESCRITURA PUBLICA No

DOS MIL CUATROCIENTOS CINCUENTA Y **2457** SIETE

FECHA (10) DIEZ DE OCTUBRE

DE DOS MIL CINCO (2005).

ACTO SUSTITUCIÓN DE PODER.

OTORGANTES

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA

A FAVOR DE

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, Republica de Colombia, a los **10** días del mes de **OCTUBRE** del año dos mil cinco (2005), ante mí **WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ HERNANDEZ**

NOTARIA(O) TREINTA Y SEIS (36) DEL

CIRCULO DE BOGOTA D.C.

COMPARECIÓ CON MINUTA EN DISKETTE

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA, varón, colombiano mayor de edad, domiciliado en esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 10 435 259 expedida en Bogotá, portador de la tarjeta profesional n° 82082 del C de la J, apoderado de la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER** según poder protocolizado por escritura numero 1828 del 2 de marzo de 2005 otorgada en la Notaria Diecinueve (19) del 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 numero 79 875 670 expedida en Bogotá, portador de la tarjeta profesional n° 124 953 del C S de la J como apoderado en todos los asuntos con las facultades con las que el poder fue otorgado

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA



47

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN

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

DERECHOS

\$ 35 060

RESOLUCIÓN No 6810/04

SUPERINT DE NOT Y REG

\$ 2 925,00

FONDO NAL DEL NOT

\$ 2 925,00

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA

CC 10 135 759 *PRIVILEGIO*

TEL 2574621

WILLIAM

OLMEDO VELASQUEZ HERNANDEZ

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

DEL CIRCULO NOTARIAL DE BOGOTA D C.

Atento

abogado/funcionario hipotecario/empresario/institución pública



NS 00158246

2457



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 mi **NORBERTO SALAMANCA FLECHAS**,
NOTARIO DIEZ Y NUEVE (19) DE BOGOTA DISTRITO
CAPITAL se otorgo escritura en los siguientes términos

OTORGANTE, COMPARECIENTE CON MINUTA EN
DISKET

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

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO



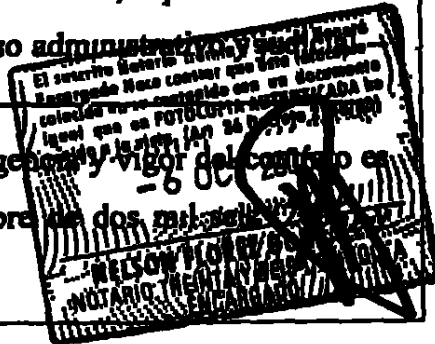
ciudad identificado con la cedula de ciudadanía 10 135.259 de Pereira quien declaro _____

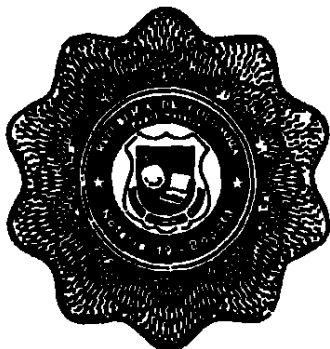
Que por medio del presente escrito solicita la Protocolización a su favor y de la Dra **CLAUDETTE VERNOT H** del poder que les ha sido conferido por parte de **CATHERINE BOUDOT** en su calidad de apoderada de la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER**, una empresa constituida de acuerdo con las leyes de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





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

En consecuencia el suscrito Notario

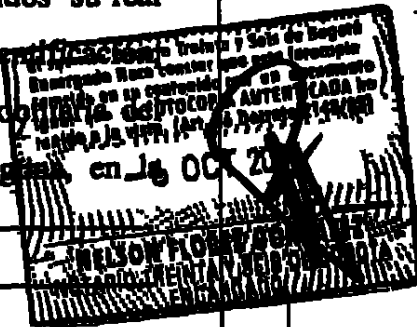
declara legalmente incorporado al protocolo del año en curso y bajo el mismo número que a este instrumento corresponda el documento de la referencia, en y para los fines indicados por el otorgante

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 numero correcto de sus documentos de identificación, dirección, descripción, cabida, linderos, matrícula inmobiliaria 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 numeros NS 00158246,

NS 00158245, NS 00158451



NOTARIA 19 DE BOGOTA

Horberto Salazar F. Notario

NIT 438 402 - /

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

Bogotá MARZO 02 de 2005 ESCRITURA No 01828
 Contratante(s) : PALACIO COPREA GUSTAVO ADOLFO

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

LIQUIDACION

RECIBOS NOTARIALES

Inte(s)		35.040
APIALE Resol 6810/2004		35.040

RECIBOS DE ESCRITURACION

Jan de la notaría	3	0	4.920
1 Copia(s) de	7 hojas	0	11.480
Simple(s) de	hojas	0	
hojas		0	
certificaciones		0	

RECIBOS DE ESCRITURACION	0	16.400
TOTAL DERECHOS NOTARIALES Y ESCRITURACION	0	51.440

CANTOS E IMPUESTOS

A	0	8.234
perintendencia de Notariado y Registro	0	2.925
ento Especial para el Notariado	0	2.925
TOTAL RECAUDOS E IMPUESTOS	0	14.084

TOTAL A PAGAR EN LA TORA	0	65.524
TOTAL V. OP. ABOGADO	0	
ALDO POR COBRAR CDD 00113 VERONICA HERMANDEZ CLAUDETTE		65.524

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

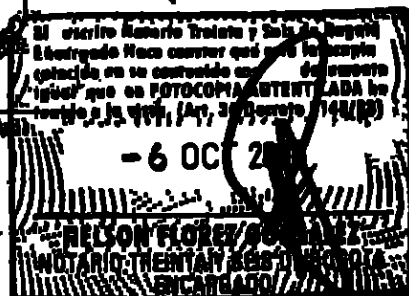
PARA RECLAMAR LA ESCRITURA POR FAVOR PRESENTE ESTA FACTURA
 IVA Region Cond. Acti idad económica 304 Factura expedida por Computador

Nº 1828

2457

YVNOTARIAS.COM
 Ramiro A. Rodriguez G.
 1100100019

Adolfo



47

ESCRITURA PUBLICA No

FECHA 1 de Febrero de 2005

ACTO PROTOCOLIZACION DE PODER GENERAL
A FAVOR DE CLAUDETTE MONIQUE VERNOT H Y GUSTAVO ADOIFO
PALACIO CORREA 2457

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

COMPARECÍÓ CON MINUTA

- 1 GUSTAVO ADOIFO PALACIO CORREA colombiano mayor de edad domiciliado en esta ciudad identificado con la Cédula de Ciudadanía n 1013525 expedida en Pereira, quien manifiesto

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 Republica Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas, con domicilio en 22 rue Garnier 92200 NEUILLY - SUR - SEINE, FRANCIA, segun consta en el PODER GENERAL por ella otorgado y que consta en la copia autentica del documento que se aporta a la presente con el numero _____ del ____ de _____ de 2004

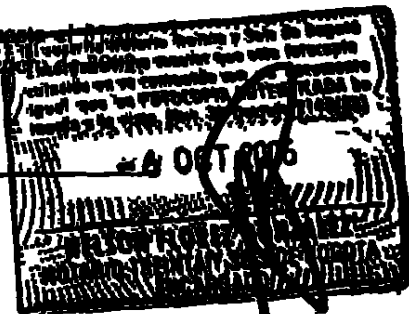
Consta en el poder que este ha sido conferido a Claudette Vernot Abogada, Tarjeta Profesional de Abogado No 57111 cedula de ciudadanía No 51722517 de Bogota, y a Gustavo Palacio Tarjeta Profesional de Abogado No 82082 del Consejo Superior de la Judicatura, cedula de ciudadanía No 10135 259 de Pereira.

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

Consta en el poder que las facultades conferidas son amplias y suficientes para obtener la proteccion de propiedad industrial e intelectual y contra la competencia desleal a cuyo efecto se autoriza a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no 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 reemplazara y sustituirá el Poder firmado el 29 de octubre de 2005 el cual ha quedado revocado con el poder que hoy se protocoliza

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA



ADVERTENCIAS

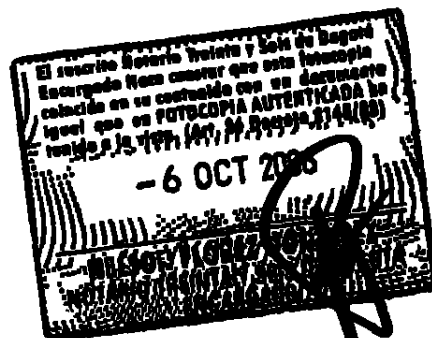
El Notario advirtió a la compareciente

- 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

OTORCAMIENTO Y AUTORIZACION

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

Instrumento elaborado en papel notarial numerado



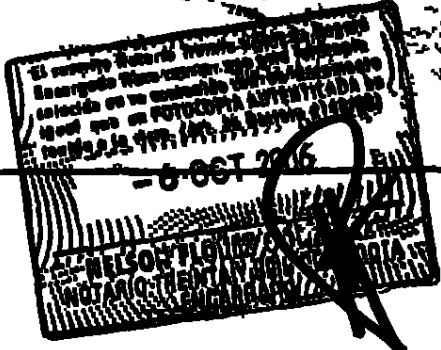
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. République Française
Le présent acte public
2. a été signé par *[Signature]*
3. agissant en qualité de *[Signature]*
4. est revêtu du sceau de *[Signature]*
5. à Paris
6. Par le Procureur Général près la Cour d'Appel



ATTESTE
[Signature]
signature
M. DELANERIE

LES LABORATOIRES BEVIER
société par actions simplifiée
Capital 24 000 000 F
22 rue de la République
93300 NOUVELLY-SUR-ORNE
FRANCE
01 48 39 70 00



49

15

13

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

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)



1 RUE DE BERRI 75005 PARIS TEL 01 53 93 91 91



NOTARIAS 19.00M
Rodrigo A. Rodríguez G.
Calle del Arco, No. 12465

EN BLANCO

NOTA: El presente documento es una copia de un documento original que se encuentra en el archivo de la oficina de la Notaría.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

2000 AGO 10 A D/24

J.F.C.L. GALIZACONES
S.A. DE C.V. DE CREDITO

Esta copia contiene
el ORIGINAL que se
entregó para su
archivo
2000 FEB 2005
Notaría de C.V. de CREDITO

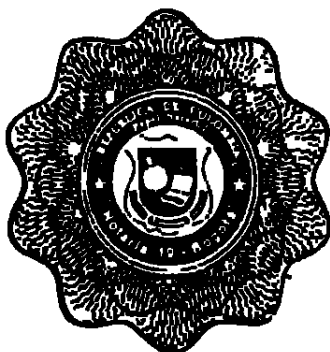
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

413093
Reynaldo Lora
CASA PARA LA PAZ EN EL
MUNDO O PASEO DE
LAS FLORES AL 12-1-2005

El suscrito Notario Público y de fe pública
Excmo. Sr. Notario Público que en el presente
coincide con el documento que se encuentra
en el archivo de la oficina de la Notaría
fue el 2005 OCT 6
-6 OCT 2006
NELSON FLORES
NOTARIO PUBLICO
ENCARGADO

2005 OCT 6
2005 OCT 6
2005 OCT 6

NS 00158451



ESTA HOJA CORRESPONDE A LA
 ESCRITURA 101020
 DE FECHA 02 MAR 2005
 OTORGADA EN LA NOTARIA 19 DE
 BOGOTA D C 2457

NOTARIA 19 DE
 BOGOTA D C
 19 DE MAR 2005

ESCRITURACION	
RECIBIO <u>Kamil P. Apala</u>	RADICO <u>Leonardo Lopez</u>
DIGITO <u>Lda Poling</u>	VOBO <u>Mr. Uth...</u>
IDENTIFICO <u>Kolase / 16720</u>	HUELLAS FOTO P C <u>Uth...</u>
LIQUIDO 1 <u>Leonardo</u>	LIQUIDO 2 <u>...</u>
REV. LEGAL <u>...</u>	CERRO <u>...</u>
ORGANIZO <u>...</u>	

GUSTAVO ADOLFO DE JESUS PALACIO CORREA

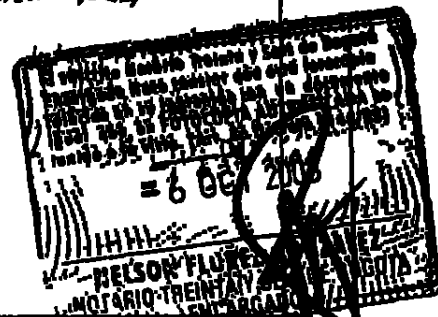
CC 10135259

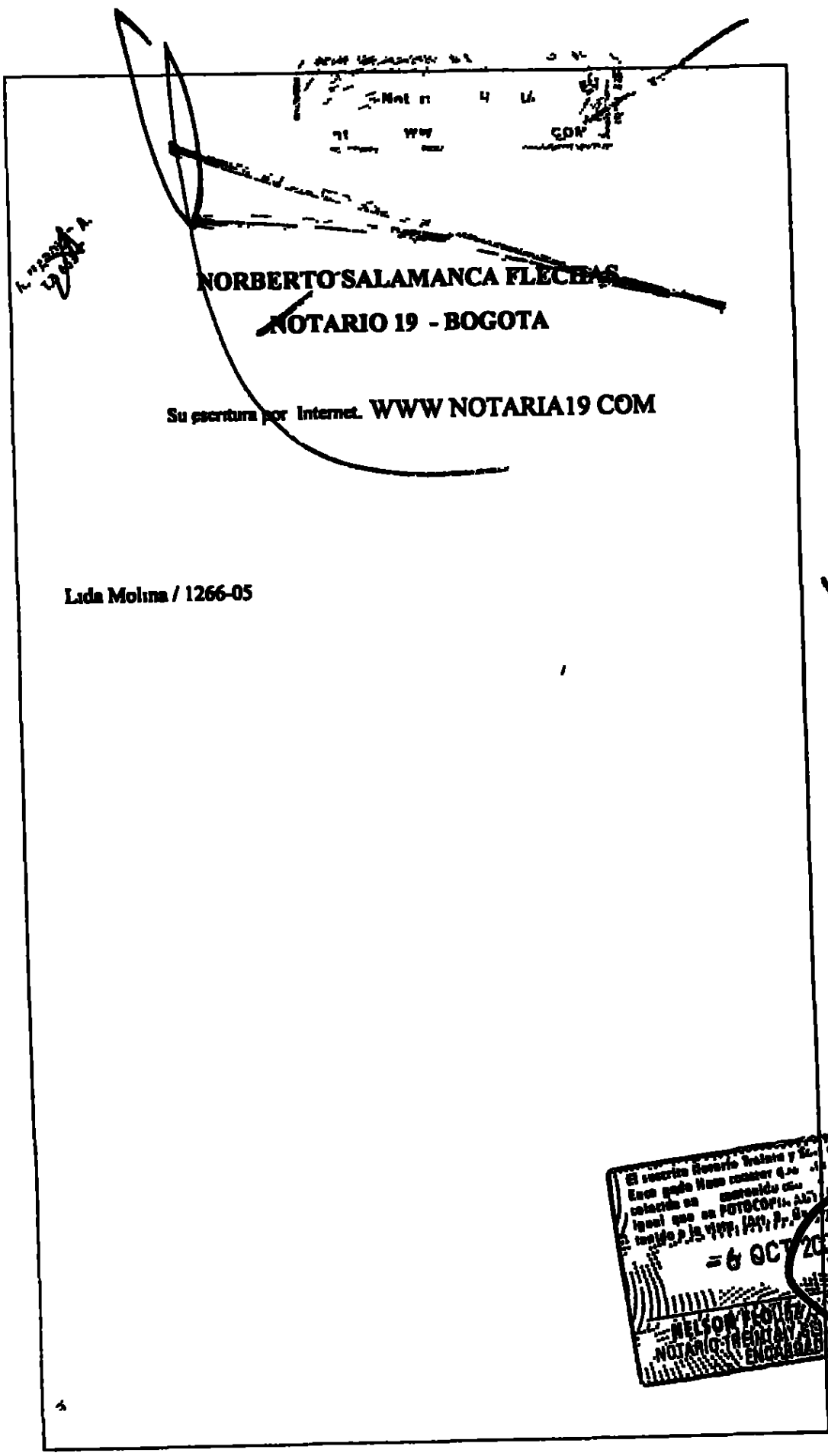
TELEFONO 369561 - 5305736

DIRECCION CR 11 NO 84 42 INT 9

E MAIL guspalacio@comcast.net

ESTADO CIVIL soltero

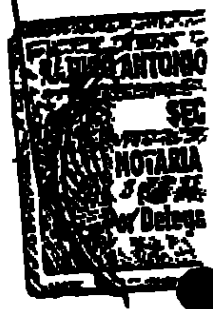




NORBERTO SALAMANCA FLECHAS
NOTARIO 19 - BOGOTA

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

OCHO (8) HOJAS UTILES DE PAPEL COMUN AUTORIZADO

DECRETO 960/70 ART 80 MODIFICADO ART 42 DEC 2163/70 - ART 41 DEC.

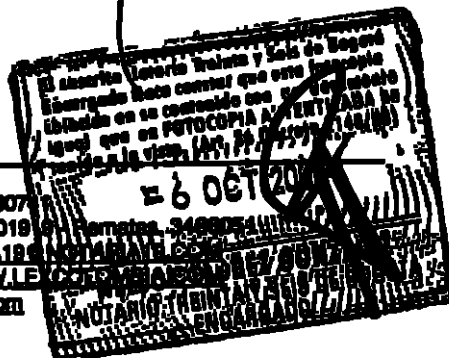
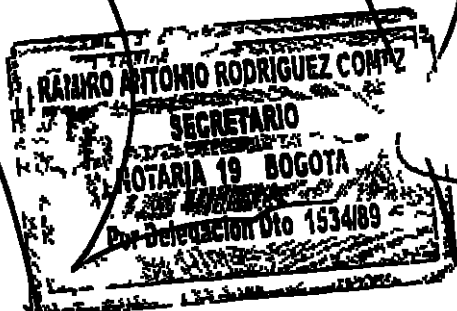
(1534/89) CON DESTINO

NUESTRO USUARIO

BOGOTA DC

14/06/2005

PROTOCOLO 2



Calle 62 No. 10-84 PBX. 6401919- 5420742 - Fax: 5430742
Escrituración: 5431016 - 5945015 Cel 315 2191919 Conciliación: 6401919
Firma Digital - Certificación Electrónica. 311 2191919 E-mail NOTARIA19@notariapublica.gov.co
Su escritura por Internet e información legal y de interés ciudadano: WWW.LEYNOTARIA19.GOV.CO
E-mail privado Notario: norbertosalamanca@gmail.com

EL Y PRIMERA COPIA DE LA ESCRITURA
A NUMERO 2457 DE FECHA 10 DE OCTUBRE
AÑO 2005, CON DESTINO A

JOAN MANUEL SERRANO CASTILLO

LIBRO NOTAS BOGOTÁ D C - 14 OCT 2005

NELSON FLOREZ GARCIA
SECRETARIO DE BOGOTÁ



**FORMA CRISTALINA DELTA d 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**

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER JUTADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA / GENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO

53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-101550-00000-0000
Fee 2006-10-09 12:00:51 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 2 PATENTES
Eve 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION
Folios 58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NI 8001 6089-

RECIBO OFICIAL DE CASH : 06 77, 79
FECHA OCTUBRE 9 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	Jr PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00 10 6	54 56072	06 10 2006	,186,000

***** CONCEPTO *****

CANT. REMITIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
5000.-0 -0 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN TOTAL	463,000 00 463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CASH APL CASH AL EXPEDIENTE Nº _____

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

COMPROBANTE DE PAGO POR REVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

5549

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-101550-00000-0000
Fec 2006-10-09 12:09 51 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 2 PATENTES
Eve 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios. 58

SUPER NTENDENC A DE INDUSTR A Y COMERC O

NI 8001 6089-

REC BO OFI IAL DE CAJA 06 7 81
FECHA OCTUBRE 9 DE 2006

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

DEPOSITANTE	IPD PAGO	BANCO	CUEN*A	Nº PAGO	FECHA PGO	Jr PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONS GNA ION	BANCO POPULAR	06-00 10 6	545560*2	06 10 2006	1,186,000 00

***** G N E P T O *****

LAN	REM*IS ICO	CONCEP*O	TO AL CONCEPTO
50005-0 -0	SOL C TJDES	8 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	30,000 00
		TOTAL	\$ 1 0,000 00

SON C EN O TRE M A M L PESOS

RESPONSABLE _____ 

REC BO DE CAJA APL CADO AL EXPED ENTE Nº _____

**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 2008

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
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

61
57

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 101550
	Trámite	2
	Evento	1
	Actuación	430
	Oficio No	13804

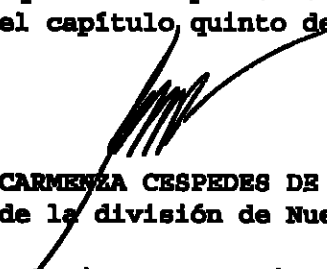
Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se le comunica que

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)

2 Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art 27 c D 486/00) Para próximas solicitudes se recomienda actualizar el formulario de presentación

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 NOV 2006
adpal