

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116976-00000-0000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Fecha: 2008-10-31 17:06:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER

Dirección: Calle 12 Place de la Defense 92415, Courbevoie.

Nacionalidad o domicilio: Courbevoie, Cedex, France.

Lugar de constitución: Francia

Teléfono: 01.55.72.60.00

Fax: 01.55.72.72.13

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Dirección: Carrera 11 No. 84-42 Interior 9. Bogotá

Teléfono: (1) 2369561

Fax: (1) 5300958

E-Mail: estrategia@estrategiajuridica.net

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 79.875.670 de Btá

TP 124.953 de C.S.J

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: 1. Gérard COQUEREL 2. Julie LINOL 3. Lionel LE PAPE 4. Jean Pierre LECOUE

Dirección: (En hoja anexa)

Nacionalidad o domicilio: (En hoja anexa)

5

Título(54): NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

6

Clasificación Internacional (51): A61K31/03 // A61K31/165 // A61P25/24

7

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33)País de Origen

(32)Fecha

(31)N° de Solicitud

FRANCIA

9 de noviembre
de 2007

07/07861
75 INPI -
Paris SP34

8

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

~~6 meses~~

☒

12 meses

☐

18 meses

☐

Otro

☐

Cual

9

Comprobante de Pago No.:

Fecha

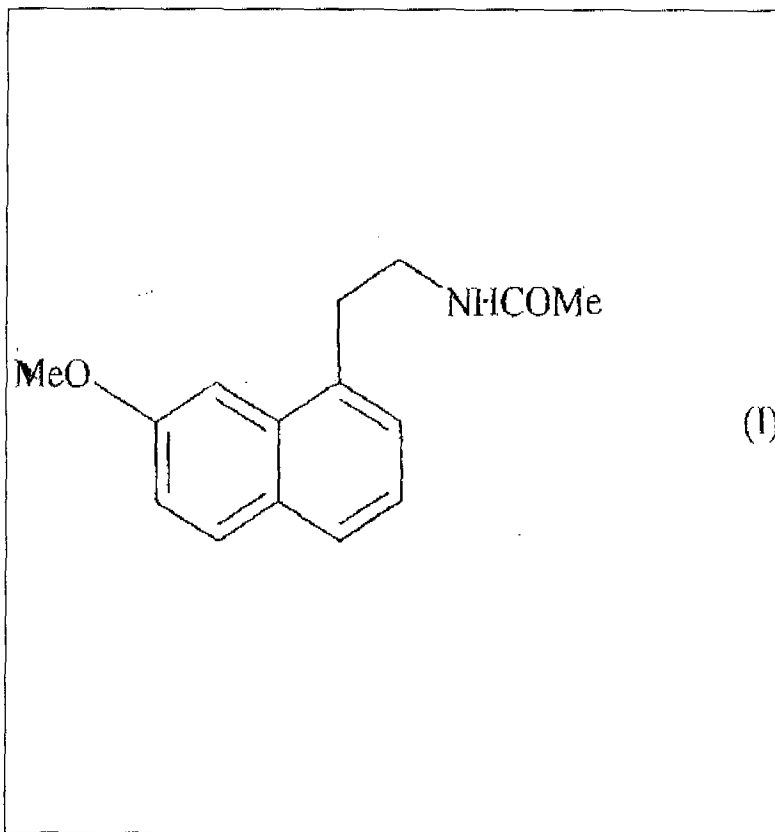
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud de prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una 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
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patentes o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados total o parcialmente con la invención de esta solicitud

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

SOLICITO CONCESIÓN DE LA PATENTE,

NOMBRE: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA: Juan Manuel Serrano

C.C. 79.875.670

TP. 124.953

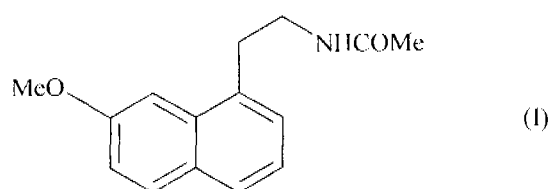
83

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

**NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA
CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

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



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

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

Presenta en efecto la doble particularidad de ser, por una parte, agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren una actividad en el sistema nervioso central y, más particularmente, en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a las diferencias horarias, trastornos del apetito y obesidad.

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

Habida cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era primordial obtenerlo con una pureza excelente y principalmente en una forma perfectamente reproducible, que presenta características interesantes de disolución y de facilidad de formulación permitiendo su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o tasa de oxígeno.

La solicitante ha puesto ahora a punto un procedimiento de obtención de la agomelatina en una forma cristalina bien definida, reproducible y que presenta por esto características interesantes de disolución y de facilidad de formulación. Esta nueva forma presenta además una estabilidad en el tiempo completamente remarcable que permite un almacenamiento óptimo sin precauciones particulares, lo que constituye una ventaja primordial en la industria farmacéutica.

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I), caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Bruker D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia inter-reticular d , de ángulo de Bragg 2θ y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la línea más intensa) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

La forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) se ha caracterizado igualmente por el diagrama de espectroscopia infrarroja siguiente : picos observados a $907,5\text{ cm}^{-1}$; $866,7\text{ cm}^{-1}$; $852,8\text{ cm}^{-1}$; $827,4\text{ cm}^{-1}$; $754,6\text{ cm}^{-1}$; $734,6\text{ cm}^{-1}$; $698,4\text{ cm}^{-1}$; $672,1\text{ cm}^{-1}$; $650,9\text{ cm}^{-1}$; $611,9\text{ cm}^{-1}$; $588,1\text{ cm}^{-1}$.

La invención se refiere igualmente al procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque una disolución de agomelatina en éter isopropílico se lleva a ebullición y se enfría rápidamente a 0°C . Después de una filtración en vacío, se obtiene la forma VI pura.

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

La invención se refiere igualmente a otro procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque se cristaliza la agomelatina en una mezcla agua/etanol (50/50 volumen/volumen) a temperatura ambiente bajo una presión alta, durante 24 horas.

5 Preferentemente, en este segundo procedimiento de cristalización según la invención, la agomelatina se recrystalizará bajo una presión alta de 10 Kbares.

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

10 La obtención de esta forma cristalina tiene como ventaja el permitir la preparación de formulaciones farmacéuticas que tienen una composición constante y reproducible, que presentan una excelente estabilidad en el tiempo.

El estudio farmacológico de la forma VI así obtenida ha mostrado una actividad importante sobre el sistema nervioso central así como sobre la microcirculación que permite establecer su utilidad en el tratamiento del estrés, trastornos del sueño, ansiedad, depresión mayor, 15 depresiones estacionales, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a diferencias horarias, esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, trastornos del apetito, obesidad, insomnio, dolor, trastornos psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos asociados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdidas de memoria, 20 enfermedad de Alzheimer, así como en los trastornos de la circulación cerebral. En otro campo de actividad, resulta que en el tratamiento, la forma VI de la agomelatina puede utilizarse en las disfunciones sexuales, que posee propiedades de inhibidores de la ovulación, de inmunomoduladores y que es susceptible de utilizarse en el tratamiento de los cánceres.

25 La forma cristalina VI de la agomelatina se utilizará preferentemente en los tratamientos de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a diferencias horarias, trastornos del apetito y obesidad.

La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa o sub-cutánea), nasal, comprimidos simples o grageados, gránulos, comprimidos sublinguales, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles y gomas de mascar.

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

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no la limitan de ninguna forma.

Ejemplo 1 : Forma cristalina VI de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Se introducen 0,74 g de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida y 36,06 g de éter isopropílico en un tubo. Esta suspensión se lleva a ebullición (a una temperatura de 73°C) durante 2 horas. Después, se efectúa un enfriamiento rápido a 0°C. Al cabo de una hora a 0°C, se efectúa una filtración en vacío sobre un vidrio sinterizado de porosidad 3. El sólido obtenido se caracteriza por su punto de fusión y por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Bruker D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia inter-reticular d, de ángulo de Bragg 2 theta y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la línea más intensa) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

Punto de fusión : 94°C

Diagrama de espectroscopía infrarroja: 907,5 cm⁻¹ ; 866,7 cm⁻¹ ; 852,8 cm⁻¹ ; 827,4 cm⁻¹ ; 754,6 cm⁻¹ ; 734,6 cm⁻¹ ; 698,4 cm⁻¹ ; 672,1 cm⁻¹ ; 650,9 cm⁻¹ ; 611,9 cm⁻¹ ; 588,1 cm⁻¹.

Ejemplo 2 : Forma cristalina VI de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Se ponen 2 g de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida en 20 ml de una mezcla
5 agua/etanol (50/50 volumen/volumen) a 25°C. Esta suspensión se filtra sobre un vidrio
sinterizado de porosidad 4. Esta disolución saturada en N-[2-(7-metoxi-1-
naftil)etil]acetamida se somete a una presión de 10 Kbares. Después de 24 horas, la
cristalización es total y el sólido obtenido se caracteriza por su punto de fusión y por el
diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Bruker
10 D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia inter-reticular d,
de ángulo de Bragg 2 theta y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la
línea más intensa) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

9

Punto de fusión : 94°C

Diagrama de espectroscopía infrarroja: 907,5 cm⁻¹ ; 866,7 cm⁻¹ ; 852,8 cm⁻¹ ; 827,4 cm⁻¹ ; 754,6 cm⁻¹ ; 734,6 cm⁻¹ ; 698,4 cm⁻¹ ; 672,1 cm⁻¹ ; 650,9 cm⁻¹ ; 611,9 cm⁻¹ ; 588,1 cm⁻¹.

Ejemplo 3 : Composición farmacéutica

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 25 mg :

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

Ejemplo 4 : Composición farmacéutica

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 25 mg :

15	Compuesto del Ejemplo 1 ó 2.....	25 g
	Lactosa monohidrato	62 g
	Estearato de Magnesio.....	1,3 g
	Povidona	9 g
	Sílice coloidal anhidra	0,3 g
20	Glicolato de celulosa sódica	30 g
	Ácido esteárico	2,6 g

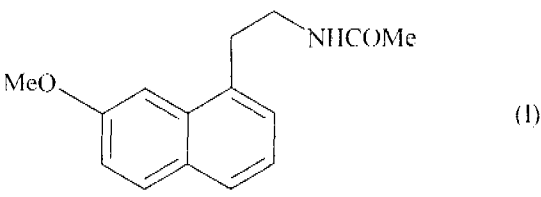
REIVINDICACIONES

**NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA
CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

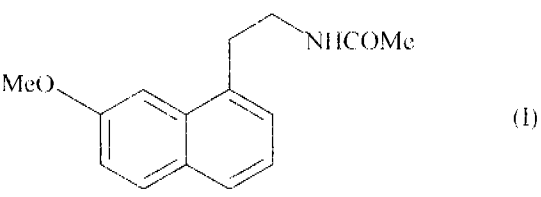
1. Forma cristalina VI de la agomelatina de fórmula (I) :



caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Bruker D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia inter-reticular d, de ángulo de Bragg 2 theta y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la línea más intensa) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

2. Forma cristalina VI de la agomelatina de fórmula (I) :



caracterizada por el diagrama de espectroscopía infrarroja siguiente : $907,5\text{ cm}^{-1}$; $866,7\text{ cm}^{-1}$; $852,8\text{ cm}^{-1}$; $827,4\text{ cm}^{-1}$; $754,6\text{ cm}^{-1}$; $734,6\text{ cm}^{-1}$; $698,4\text{ cm}^{-1}$; $672,1\text{ cm}^{-1}$; $650,9\text{ cm}^{-1}$; $611,9\text{ cm}^{-1}$; $588,1\text{ cm}^{-1}$.

3. Procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque una disolución de agomelatina en éter isopropílico se lleva a ebullición, se enfría rápidamente a 0°C y se filtra en vacío.

4. Procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se cristaliza la agomelatina en una mezcla agua/etanol (50/50 volumen/volumen) a temperatura ambiente bajo una presión alta, durante 24 horas.

5. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina VI de la agomelatina según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y aceptables farmacéuticamente.

6. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5 útiles para la fabricación de medicamentos para tratar los trastornos del sistema melatoninérgico.

7. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5 útiles para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de trastornos del sueño, estrés, ansiedad, depresiones estacionales o depresión mayor, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a diferencias horarias, esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, trastornos del apetito, obesidad, insomnio, dolor, trastornos psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos asociados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la circulación cerebral, así como en las disfunciones sexuales, como inhibidores de la ovulación, inmunomoduladores y en el tratamiento de los cánceres.

INFORMACIÓN DE LOS INVENTORES.

NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

Inventor / cedente	Domicilio
Gérard COQUEREL	192, rue de l'Eglise, 76520, Boos, Francia
Julie LINOL	15, avenue Chastellain (appartement 180), 76000, Rouen, Francia
Lionel LE PAPE	197, impasse des Mares, 76976, Grecmonville, Francia
Jean-Pierre LECOUBE	93, rue du Docteur Vigné, 76600, Le Havre, Francia.

74

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN.

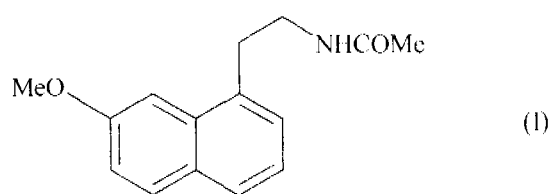
**NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA
CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

RESUMEN

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

5 Forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) :



caracterizada por su diagrama de difracción X sobre polvo.

Medicamentos.

76 16

**TRADUCCIÓN SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD,
SI SE REIVINDICA PRIORIDAD.**

**NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA
CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

REPÚBLICA FRANCESA

inpi

INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Patente de invención

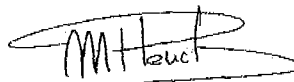
Certificado de utilidad

COPIA OFICIAL

El Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

Hecho en París, el 04 SEPTIEMBRE 2008

Por el Director general del Instituto
nacional de la propiedad industrial
El Jefe del Departamento de patentes



Martine PLANCHE



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

Para su información: INPI DIRECT

N° indigo: 0825 83 85 87

0,15€ TTC/mn

Fax: 33 (0) 1 53 04 52 65

PATENTE DE INVENCION**CERTIFICADO DE UTILIDAD**

Código de la Propiedad Intelectual-Libro VI



N° 11354*05

PETICIÓN DE CONCESIÓN

página 1/2



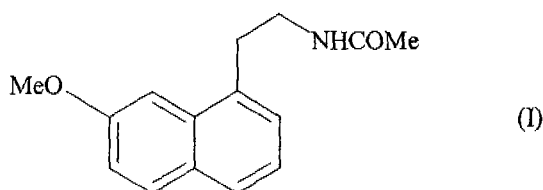
Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 540 @ W / 010905

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS FECHA 09/11/2007 LUGAR 75 INPI - Paris SP34 N° DE REGISTRO NACIONAL 07/07861 OTORGADO POR EL INPI FECHA DE PRESENTACIÓN 09 NOVIEMBRE 2007 OTORGADA POR EL INPI Sus referencias para este expediente: (optativo) 20098-F6		1 NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12 place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCIA	
Confirmación de una presentación por fax ☐ N° otorgado por el INPI al fax			
TIPO DE SOLICITUD Solicitud de patente ☒ Solicitud de certificado de utilidad ☐ Solicitud divisional ☐ <i>Solicitud de patente inicial</i> N° _____ Fecha ____/____/____ <i>o solicitud de certificado de utilidad inicial</i> N° _____ Fecha ____/____/____ Transformación de una solicitud de patente europea <i>Solicitud de patente inicial</i> ☐ N° _____ Fecha ____/____/____		3 TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN	
DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA		País u organización _____ N° _____ Fecha ____/____/____ País u organización _____ N° _____ Fecha ____/____/____ País u organización _____ N° _____ Fecha ____/____/____ ☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"	
5 SOLICITANTE Nombre o denominación social LES LABORATOIRES SERVIER Apellidos _____ Forma de sociedad _____ N° SIREN _____ CÓDIGO APE-NAF _____ Domicilio o sede Calle 12 place de La Défense Código postal y ciudad 92415 COURBEVOIE Cedex País FRANCIA Nacionalidad FRANCESA N° de teléfono (optativo) 01.55.72.60.00 N° de fax (optativo) 01.55.72.72.13 Correo electrónico (optativo) _____		☒ Persona jurídica ☐ Persona física ☐ Si hay más de un solicitante, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"	

Rellenar imperativamente la 2ª página

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



5

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

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

- 10 Presenta en efecto la doble particularidad de ser, por una parte, agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren una actividad en el sistema nervioso central y, más particularmente, en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo,
- 15 insomnios y fatigas debidos a las diferencias horarias, trastornos del apetito y obesidad.

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

- Habida cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era primordial obtenerlo con una pureza excelente y principalmente en una forma perfectamente reproducible, que presenta
- 20 características interesantes de disolución y de facilidad de formulación permitiendo su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o tasa de oxígeno.

La solicitante ha puesto ahora a punto un procedimiento de obtención de la agomelatina en una forma cristalina bien definida, reproducible y que presenta por esto características interesantes de disolución y de facilidad de formulación. Esta nueva forma presenta además una estabilidad en el tiempo completamente remarcable que permite un almacenamiento óptimo sin precauciones particulares, lo que constituye una ventaja primordial en la industria farmacéutica.

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I), caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Bruker D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia inter-reticular d , de ángulo de Bragg 2θ y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la línea más intensa) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

La invención se refiere igualmente al procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque una disolución de agomelatina en éter isopropílico se lleva a ebullición y se enfría rápidamente a 0°C. Después de una filtración en vacío, se obtiene la forma VI pura.

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

La invención se refiere igualmente a otro procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque se cristaliza la

agomelatina en una mezcla agua/etanol (50/50 volumen/volumen) a temperatura ambiente bajo una presión alta, durante 24 horas.

Preferentemente, en este segundo procedimiento de cristalización según la invención, la agomelatina se recrystalizará bajo una presión alta de 10 Kbares.

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

La obtención de esta forma cristalina tiene como ventaja el permitir la preparación de formulaciones farmacéuticas que tienen una composición constante y reproducible, que presentan una excelente estabilidad en el tiempo.

- 10 El estudio farmacológico de la forma VI así obtenida ha mostrado una actividad importante sobre el sistema nervioso central así como sobre la microcirculación que permite establecer su utilidad en el tratamiento del estrés, trastornos del sueño, ansiedad, depresión mayor, depresiones estacionales, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a diferencias horarias, esquizofrenia, ataques de pánico,
- 15 melancolía, trastornos del apetito, obesidad, insomnio, dolor, trastornos psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos asociados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer, así como en los trastornos de la circulación cerebral. En otro campo de actividad, resulta que en el tratamiento, la forma VI de la agomelatina puede
- 20 utilizarse en las disfunciones sexuales, que posee propiedades de inhibidores de la ovulación, de inmunomoduladores y que es susceptible de utilizarse en el tratamiento de los cánceres.

- La forma cristalina VI de la agomelatina se utilizará preferentemente en los tratamientos de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías
- 25 cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a diferencias horarias, trastornos del apetito y obesidad.

22
23

La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa o sub-cutánea), nasal, comprimidos simples o grageados, gránulos, comprimidos sublinguales, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles y gomas de mascar.

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

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no la limitan de ninguna forma.

Ejemplo 1 : Forma cristalina VI de *N*-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Se introducen 0,74 g de *N*-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida y 36,06 g de éter isopropílico en un tubo. Esta suspensión se lleva a ebullición (a una temperatura de 73°C) durante 2 horas. Después, se efectúa un enfriamiento rápido a 0°C. Al cabo de una hora a 0°C, se efectúa una filtración en vacío sobre un vidrio sinterizado de porosidad 3. El sólido obtenido se caracteriza por su punto de fusión y por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Bruker D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia inter-reticular *d*, de ángulo de Bragg 2 theta y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la línea más intensa) :

24²⁴

1^{er} depósito

- 5 -

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

Punto de fusión : 94°C

Ejemplo 2 : Forma cristalina VI de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Se ponen 2 g de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida en 20 ml de una mezcla agua/etanol (50/50 volumen/volumen) a 25°C. Esta suspensión se filtra sobre un vidrio sinterizado de porosidad 4. Esta disolución saturada en N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida se somete a una presión de 10 Kbares. Después de 24 horas, la cristalización es total y el sólido obtenido se caracteriza por su punto de fusión y por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Bruker D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia inter-reticular d, de ángulo de Bragg 2 theta y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la línea más intensa) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

Punto de fusión : 94°C

Ejemplo 3 : Composición farmacéutica

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 25 mg :

	Compuesto del Ejemplo 1 ó 2	25 g
	Lactosa monohidrato	62 g
5	Estearato de Magnesio	1,3 g
	Almidón de maíz	26 g
	Maltodextrinas	9 g
	Sílice coloidal anhidra	0,3 g
	Almidón de maíz pregelatinizado tipo A	4 g
10	Ácido esteárico	2,6 g

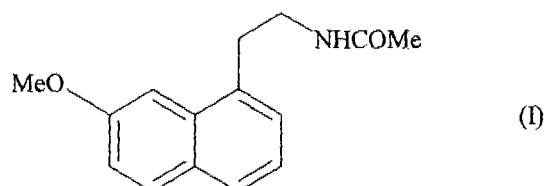
Ejemplo 4 : Composición farmacéutica

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 25 mg :

	Compuesto del Ejemplo 1 ó 2	25 g
	Lactosa monohidrato	62 g
15	Estearato de Magnesio	1,3 g
	Povidona	9 g
	Sílice coloidal anhidra	0,3 g
	Glicolato de celulosa sódica	30 g
	Ácido esteárico	2,6 g

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina VI de la agomelatina de fórmula (I) :



caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Bruker D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia inter-reticular d , de ángulo de Bragg 2 theta y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la línea más intensa) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque una disolución de agomelatina en éter isopropílico se lleva a ebullición, se enfría rápidamente a 0°C y se filtra en vacío.

- 27
3. Procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se cristaliza la agomelatina en una mezcla agua/etanol (50/50 volumen/volumen) a temperatura ambiente bajo una presión alta, durante 24 horas.
- 5
4. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina VI de la agomelatina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y aceptables farmacéuticamente.
5. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 4 útiles para la fabricación de medicamentos para tratar los trastornos del sistema melatoninérgico.
- 10
6. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 4 útiles para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de trastornos del sueño, estrés, ansiedad, depresiones estacionales o depresión mayor, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a diferencias horarias, esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, trastornos del apetito, obesidad, insomnio, trastornos psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos asociados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la circulación cerebral, así como en las disfunciones sexuales, como inhibidores de la ovulación, inmunomoduladores y en el tratamiento de los cánceres.
- 15
- 20



INSTITUTO
NACIONAL DE
LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

DEPARTAMENTO DE PATENTES

PATENTE DE INVENCION CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



N° 11235*02

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES) Página N° 1/2

(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Teléfono: 01 53 04 53 04 Telecopía: 01 42 93 59 30

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 @ W / 260899

Sus referencias para este expediente (optativo)		20098-F6	
N° DE REGISTRO NACIONAL		0707861	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)			
NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN			
EL(LOS) SOLICITANTE(S):			
LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense F-92415 COURBEVOIE Cedex Francia			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES): (Indicar arriba a la derecha << Página No. 1/1 >> Si hay mas de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		COQUEREL	
Nombre		Gérard	
Dirección	Calle	192, rue de l'Eglise	
	Código postal y ciudad	76520	BOOS (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		LINOL	
Nombre		Julie	
Dirección	Calle	15, avenue Chastellain (appartement 180)	
	Código postal y ciudad	76000	ROUEN (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		LE PAPE	
Nombre		Lionel	
Dirección	Calle	197, impasse des Mares	
	Código postal y ciudad	76976	GREMONVILLE (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)			
9 Noviembre 2007			
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingeniero de Patentes			

La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que les conciernen depositados en el INPI.



DEPARTAMENTO DE PATENTES

PATENTE DE INVENCION CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



N° 11 235*02

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES) Página N° 2/2

(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 @ W / 260899

Teléfono: 01 53 04 53 04 Telecopía: 01 42 93 59 30

Sus referencias para este expediente <i>(optativo)</i>		20098-F6	
N° DE REGISTRO NACIONAL		0707861	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)			
NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN			
EL(LOS) SOLICITANTE(S):			
LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense F-92415 COURBEVOIE Cedex Francia			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES): (Indicar arriba a la derecha << Página No. 1/1 >> Si hay mas de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		LECOUVE	
Nombre		Jean-Pierre	
Dirección	Calle	93, rue du Docteur Vigné	
	Código postal y ciudad	76600	LE HAVRE (Francia)
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)			
9 Noviembre 2007			
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingeniero de Patentes			

30

**CERTIFICADO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE
LA SOLICITUD DE PRIORIDAD EXPEDIDA POR LA
AUTORIDAD CORRESPONDIENTE**

**NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA
CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER



d'invention

Certificat d'utilité

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 _____

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

A handwritten signature in black ink, which appears to read "M. Planche", is written over a horizontal line.

Martine PLANCHE



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

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réserve à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*05

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



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

REMISE 09/11/2007 DATE 75 INPI - Paris SP34 LIEU N° D'ENREGISTREMENT 07/07861 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 09 NOV. 2007 Vos références pour ce dossier (facultatif) 20098-F6	1 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
--	--

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 initiale N° _____ Date _____ ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date _____ Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale N° _____ Date _____
--	---

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE FORME CRISTALLINE VI DE L'AGOMELATINE, SON PROCEDE DE PREPARATION 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 (cochez l'une des 2 cases) ☒ Personne morale ☐ Personne physique	LES LABORATOIRES SERVIER
Nom ou dénomination sociale	
Prénoms	
Forme juridique	
N° SIREN	
Code APE-NAF	
Domicile ou siège	12 place de La Défense
Rue	
Code postal et ville	92415 COURBEVOIE Cedex
Pays	FRANCE
Nationalité	FRANCAISE
N° de téléphone (facultatif)	01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13
Adresse électronique (facultatif)	
☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{ème} page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

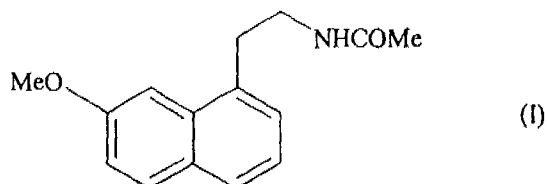
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE 09/06/2007 DATE 75 INPI - Paris SP34 LIEU N° D'ENREGISTREMENT 07/07861 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 @W/010905
6 MANDATAIRE (1/2 lien)			
Nom		KUEHM-CAUBERE	
Prénom		Catherine	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12 Place de La Défense	
	Code postal et ville	9 2 4 1 5 COURBEVOIE Cedex	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR(S)			
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE			
Établissement 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 «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

- 1 -

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



5

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

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

10

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

15

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

20

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

La demanderesse a présentement mis au point un procédé d'obtention de l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, reproductible et présentant de ce fait des caractéristiques intéressantes de dissolution et de facilité de formulation. Cette nouvelle forme présente de plus une tenue dans le temps tout à fait remarquable permettant un
5 stockage optimal sans précautions particulières, ce qui constitue un avantage primordial dans l'industrie pharmaceutique.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline VI du composé de formule (I), caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Bruker D5000matic (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de
10 distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2θ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline VI du
15 composé de formule (I), caractérisé en ce qu'une solution d'agomélatine dans l'éther isopropylique est portée à ébullition, puis refroidie rapidement à 0°C. Après une filtration sous vide, la forme VI est obtenue pure.

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

20 L'invention s'étend également à un autre procédé de préparation de la forme cristalline VI du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on cristallise l'agomélatine dans un

- 3 -

mélange eau/éthanol (50/50 volume/volume) à température ambiante sous une haute pression, pendant 24 heures.

De préférence, dans ce second procédé de cristallisation selon l'invention, l'agomélatine sera recristallisé sous une haute pression de 10 Kbar.

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

L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, présentant une excellente tenue dans le temps.

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

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

- 4 -

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

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,1 mg à 1 g par jour en une ou plusieurs prises.

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

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

0,74 g de *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide et 36,06 g d'éther isopropylique sont introduits dans un tube. Cette suspension est portée à ébullition (à une température de 73°C) pendant 2 heures. Puis un refroidissement rapide à 0°C est effectué. Au bout d'une heure à 0°C, une filtration sous vide sur un verre fritté de porosité 3 est effectuée. Le solide obtenu est caractérisé par son point de fusion et par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Bruker D5000matic (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2θ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

- 5 -

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

Point de fusion : 94°C

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

2 g de *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide sont placés dans 20 ml d'un mélange eau/éthanol (50/50 volume/volume) à 25°C. Cette suspension est filtrée sur un verre fritté de porosité 4. Cette solution saturée en *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide est soumise à une pression de 10 Kbar. Après 24 heures, la cristallisation est totale et le solide obtenu est caractérisé par son point de fusion et par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Bruker D5000matic (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 thêta, et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

Point de fusion : 94°C

Exemple 3 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

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

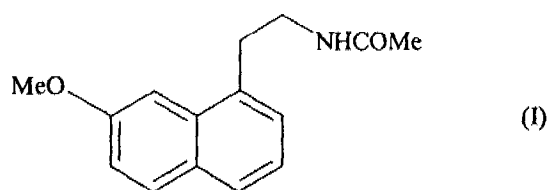
Exemple 4 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

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

REVENDEICATIONS

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



caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Bruker D5000matic (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 θ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

2. Procédé de préparation de la forme cristalline VI du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'une solution d'agomélatine dans l'éther isopropylique est portée à ébullition, refroidie rapidement à 0°C, puis filtrée sous vide.
3. Procédé de préparation de la forme cristalline VI du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on cristallise l'agomélatine dans un mélange

eau/éthanol (50/50 volume/volume) à température ambiante sous une haute pression, pendant 24 heures.

4. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif la forme cristalline VI de l'agomélatine selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs
5 véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

5. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 4 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.

6. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 4 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, des
10 dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de paniques, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au
15 vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235 02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		20098-F6	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		070.7861	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
NOUVELLE FORME CRISTALLINE VI DE L'AGOMELATINE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense F-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		COQUEREL	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	192, rue de l'Eglise	
	Code postal et ville	76520	BOOS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LINOL	
Prénoms		Julie	
Adresse	Rue	15, avenue Chastellain (appartement 180)	
	Code postal et ville	76000	ROUEN (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LE PAPE	
Prénoms		Lionel	
Adresse	Rue	197, impasse des Mares	
	Code postal et ville	76976	GREMONVILLE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Le 9 novembre 2007			
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

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

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235 02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		20098-F6	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		2007861	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE FORME CRISTALLINE VI DE L'AGOMELATINE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense F-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		LECOUVE	
Prénoms		Jean-Pierre	
Adresse	Rue	93, rue du Docteur Vigné	
	Code postal et ville	76600	LE HAVRE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 9 novembre 2007 Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

29
28

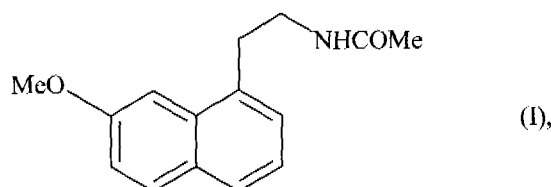
**NEW CRYSTALLINE FORM VI OF AGOMELATINE,
A PROCESS FOR ITS PREPARATION
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT**

LES LABORATOIRES SERVIER

**12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE**

**INVENTORS : COQUEREL Gérard
 LINOL Julie
 LE PAPE Lionel
 LECOUBE Jean-Pierre**

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



to a process for its preparation and to pharmaceutical compositions containing it.

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

It has, in fact, the double characteristic of being, on the one hand, an agonist of receptors of the melatonergic system and, on the other hand, an antagonist of the 5-HT_{2C} receptor. These properties provide it with activity in the central nervous system and, more
10 especially, in the treatment of major depression, seasonal affective disorder, sleep disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jet-lag, appetite disorders and obesity.

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

15 In view of the pharmaceutical value of this compound, it has been of prime importance to obtain it with excellent purity and especially in a perfectly reproducible form that has valuable characteristics of dissolution and ease of formulation allowing its storage for long periods without particular requirements for temperature, light, humidity or oxygen levels.

20 The Applicant has now developed a process for obtaining agomelatine in a well-defined, reproducible crystalline form which as a result has valuable characteristics of dissolution and ease of formulation. This new form moreover has quite remarkable stability over time

allowing optimum storage without particular precautions, which constitutes an advantage of prime importance in the pharmaceutical industry.

More specifically, the present invention relates to the crystalline form VI of the compound of formula (I), characterised by the following X-ray powder diffraction diagram, measured using a Bruker D5000matic diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of interplanar distance d , Bragg's angle 2θ and relative intensity (expressed as a percentage relative to the most intense line):

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensity (%)
5.73	15.411	11.4
10.22	8.645	11.6
20.10	4.413	10.2
23.69	3.751	59.0
29.48	3.027	14.8

The crystalline form VI of the compound of formula (I) has also been characterised by the following infra-red spectrum: peaks observed at 907.5 cm^{-1} ; 866.7 cm^{-1} ; 852.8 cm^{-1} ; 827.4 cm^{-1} ; 754.6 cm^{-1} ; 734.6 cm^{-1} ; 698.4 cm^{-1} ; 672.1 cm^{-1} ; 650.9 cm^{-1} ; 611.9 cm^{-1} ; 588.1 cm^{-1} .

The invention relates also to a process for the preparation of the crystalline form VI of the compound of formula (I), which process is characterised in that a solution of agomelatine in isopropyl ether is heated at boiling and then rapidly cooled to 0°C . After filtration *in vacuo*, form VI is obtained in pure form.

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

The invention relates also to another process for the preparation of the crystalline form VI of the compound of formula (I), which process is characterised in that agomelatine is

crystallised from a water/ethanol mixture (50/50 volume/volume) at ambient temperature under high pressure for 24 hours.

Preference will be given, in that second crystallisation process according to the invention, to recrystallising agomelatine under a high pressure of 10 kbar.

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

Obtaining this crystalline form has the advantage of allowing the preparation of pharmaceutical formulations that have a consistent and reproducible composition, having excellent stability over time.

10 Pharmacological study of form VI thereby obtained has shown substantial activity in respect of the central nervous system and microcirculation, enabling it to be established that the substance is useful in the treatment of stress, sleep disorders, anxiety, major depression, seasonal affective disorder, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jet-lag, schizophrenia, panic attacks,
15 melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, pain, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, and also in cerebral circulation disorders. In another field of activity, it appears that, in treatment, form VI of agomelatine can be used in sexual dysfunctions, that it has ovulation-inhibiting and
20 immunomodulating properties and that it may potentially be used in the treatment of cancers.

Crystalline form VI of agomelatine will preferably be used in treating major depression, seasonal affective disorder, sleep disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jet-lag, appetite disorders and obesity.

25 The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient the crystalline form VI of the compound of formula (I) together with one or more appropriate, inert and non-toxic excipients. Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned, more especially, those that are suitable

for oral, parenteral (intravenous or subcutaneous) or nasal administration, tablets or dragées, granules, sublingual tablets, capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable preparations, drinkable suspensions and chewing gums.

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

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

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

0.74 g of *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide and 36.06 g of isopropyl ether are introduced into a tube. This suspension is heated at boiling (at a temperature of 73°C) for 2 hours. Rapid cooling to 0°C is then carried out. After one hour at 0°C, filtration *in vacuo* over a porosity 3 glass frit is carried out. The solid obtained is characterised by its melting point and by the following X-ray powder diffraction diagram, measured using a Bruker D5000matic diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of interplanar distance *d*, Bragg's angle 2 theta and relative intensity (expressed as a percentage relative to the most intense line):

2-Theta (°) exp.	<i>d</i> (Å) exp.	Intensity (%)
5.73	15.411	11.4
10.22	8.645	11.6
20.10	4.413	10.2
23.69	3.751	59.0
29.48	3.027	14.8

Melting point: 94°C

Infra-red spectrum: 907.5 cm⁻¹; 866.7 cm⁻¹; 852.8 cm⁻¹; 827.4 cm⁻¹; 754.6 cm⁻¹; 734.6 cm⁻¹; 698.4 cm⁻¹; 672.1 cm⁻¹; 650.9 cm⁻¹; 611.9 cm⁻¹; 588.1 cm⁻¹.

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

2 g of *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide are introduced into 20 ml of a water/ethanol mixture (50/50 volume/volume) at 25°C. This suspension is filtered over a porosity 4 glass frit. This saturated solution of *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]-acetamide is subjected to a pressure of 10 kbar. After 24 hours, crystallisation is complete and the solid obtained is characterised by its melting point and by the following X-ray powder diffraction diagram, measured using a Bruker D5000matic diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of interplanar distance *d*, Bragg's angle 2 theta and relative intensity (expressed as a percentage relative to the most intense line):

2-Theta (°) exp.	<i>d</i> (Å) exp.	Intensity (%)
5.73	15.411	11.4
10.22	8.645	11.6
20.10	4.413	10.2
23.69	3.751	59.0
29.48	3.027	14.8

Melting point: 94°C

Infra-red spectrum: 907.5 cm⁻¹; 866.7 cm⁻¹; 852.8 cm⁻¹; 827.4 cm⁻¹; 754.6 cm⁻¹; 734.6 cm⁻¹; 698.4 cm⁻¹; 672.1 cm⁻¹; 650.9 cm⁻¹; 611.9 cm⁻¹; 588.1 cm⁻¹.

Example 3 : Pharmaceutical composition

Formula for the preparation of 1000 tablets each containing 25 mg of active ingredient:

Compound of Example 1 or 2.....	25 g
Lactose monohydrate.....	62 g
Magnesium stearate.....	1.3 g
Maize starch.....	26 g

74

- 6 -

Maltodextrins.....	9 g
Anhydrous colloidal silica.....	0.3 g
Pregelatinised maize starch, Type A	4 g
Stearic acid	2.6 g

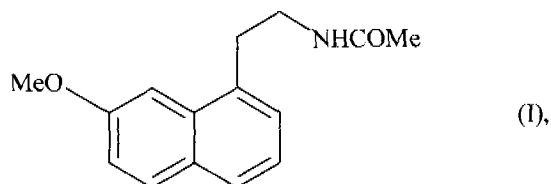
5 **Example 4 : Pharmaceutical composition**

Formula for the preparation of 1000 tablets each containing 25 mg of active ingredient:

Compound of Example 1 or 2.....	25 g
Lactose monohydrate.....	62 g
Magnesium stearate	1.3 g
10 Povidone	9 g
Anhydrous colloidal silica	0.3 g
Cellulose sodium glycolate	30 g
Stearic acid	2.6 g

CLAIMS

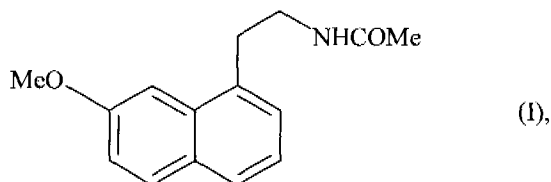
1. Crystalline form VI of agomelatine of formula (I):



characterised by the following X-ray powder diffraction diagram, measured using a Bruker D5000matic diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of interplanar distance d, Bragg's angle 2 theta and relative intensity (expressed as a percentage relative to the most intense line):

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensity (%)
5.73	15.411	11.4
10.22	8.645	11.6
20.10	4.413	10.2
23.69	3.751	59.0
29.48	3.027	14.8

2. Crystalline form VI of agomelatine of formula (I):



characterised by the following infra-red spectrum: 907.5 cm^{-1} ; 866.7 cm^{-1} ; 852.8 cm^{-1} ; 827.4 cm^{-1} ; 754.6 cm^{-1} ; 734.6 cm^{-1} ; 698.4 cm^{-1} ; 672.1 cm^{-1} ; 650.9 cm^{-1} ; 611.9 cm^{-1} ; 588.1 cm^{-1} .

5 3. Process for the preparation of the crystalline form VI of the compound of formula (I) according to claim 1 or 2, characterised in that a solution of agomelatine in isopropyl ether is heated at boiling, rapidly cooled to 0°C and then filtered *in vacuo*.

10 4. Process for the preparation of the crystalline form VI of the compound of formula (I) according to claim 1 or 2, characterised in that agomelatine is crystallised from a water/ethanol mixture (50/50 volume/volume) at ambient temperature under high pressure for 24 hours.

5. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient the crystalline form VI of agomelatine according to claim 1 or 2, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert and non-toxic carriers.

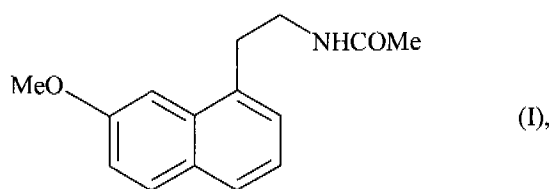
15 6. Pharmaceutical compositions according to claim 5 for use in the manufacture of medicaments for treating disorders of the melatonergic system.

20 7. Pharmaceutical compositions according to claim 5 for use in the manufacture of medicaments for the treatment of sleep disorders, stress, anxiety, seasonal affective disorder or major depression, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jet-lag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, pain, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, cerebral circulation disorders or sexual dysfunctions, as ovulation-inhibitors or immunomodulators, or in the treatment of cancers.

ABSTRACT

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

5 Crystalline form VI of the compound of formula (I):



characterised by its X-ray powder diffraction diagram.

Medicaments

48

ARTE FINAL 12X12 Y 6X6 CM.

**NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA
CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

83
52

**PODER Y CERTIFICADO NOTARIAL (CONTENIDO
EN LA ESCRITURA PÚBLICA)**

**NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA
CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

REPÚBLICA DE COLOMBIA

36 NOTARIA

DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Teléfonos: PBX: (57-1) 257 6232 - FAX: (57-1) 257 6230

Calle 85 No. 10 - 74

E-mail: notaria36@gmail.com

COPIA NUMERO 40

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1585

FECHA: 03 DE MAYO DEL AÑO 2007

ACTO O CONTRATO:

PROTOCOLIZACION Y SUSTITUCION DE PODER

UORGANIZANTES:

VERNOT HERNANDEZ CLAUDETTE MONIQUE y otros

GOMEZ OBREGON JOSE ALEJANDRO y otros



Certificado No. SC4403-1



Ma. del Pilar Moreno de Alvarado
NOTARIA



1585

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1585

MIL QUINIENTOS OCHENTA Y CINCO ----

FECHA: TRES (03) DE MAYO -----

DE DOS MIL SIETE (2.007). -----

I. Acto. -----

PROTOCOLIZACIÓN DE PODER Y

SUSTITUCIÓN. -----

II.- Otorqante: -----

CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ, CON CÉDULA
DE CIUDADANÍA NÚMERO 51.722.517 DE BOGOTÁ, D.C. Y T.P.
NÚMERO 57.111 DEL C.S.J. -----

A: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 19.205.192 DE BOGOTÁ. Y T.P. NÚMERO 124.953 DEL C.S.J. -----

Y ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO, CON CÉDULA DE
CIUDADANÍA NÚMERO 79.598.546 DE BOGOTÁ, Y T.P. NÚMERO
107.240 DEL C.S.J. -----

En la Ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia; a los tres (03) días del mes Mayo de dos mil siete (2.007), ante el Despacho de la Notaria Treinta y seis (36) del Círculo de Bogotá D.C, cuyo(a) Titular es **MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO** se otorgó Escritura Pública que se consigna en los siguientes términos:-----

I.- PROTOCOLIZACIÓN PODER. -----

Compareció: **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio en calidad de **PROTOCOLIZANTE** y manifestó:

PRIMERO: Que presenta para su guarda y protocolización en esta Notaría

los siguientes documentos: -----

- 1.- Poder General otorgado por la sociedad LES LABORATORIES SERVIER, a CLAUDETTE VERNOT y GUSTAVO PALACIO el cual obra en 1 folio, debidamente diligenciado y apostillado en fotocopia auténtica. -----
2. Inscripción en el Registro de Comercio y de Sociedad – Extracto del 14 de Febrero de 2.007, debidamente traducido y apostillado en fotocopias auténticas, el cual obra en ocho (8) folios útiles. -----

SEGUNDO: En consecuencia, la suscrita Notaria declara protocolizado dicho documento para que surta los efectos legales y puedan los interesados solicitar las copias que de ellos se necesite. -----

II.- SUSTITUCIÓN DE PODER.

Compareció (nuevamente): **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio, obrando en mi calidad de Representante Legal de LES LABORATORIES SERVIER, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia y con domicilio en París –, por el presente sustituyo el poder a mi conferido a favor de: **JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.875.670 expedida en Bogotá, D.C., y **ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.598.546 expedida en Bogotá, D.C., para que en su nombre y representación ejecute y celebre, los actos y contratos, relacionados en el poder general otorgado a ella por **LES LABORATOIRES SERVIER**. ----

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE: -----

- 1.- Ha verificado cuidadosamente sus nombres y apellidos, estado civil, el número de su documento de identificación y aprueba este instrumento sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado. -----

PODER GENERAL

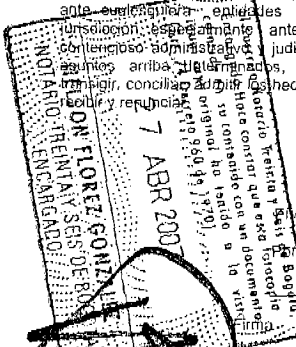
Yo, abajo firmado, _____
Actuando como _____
de _____
domiciliada en _____

GENERAL POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned, LES LABORATOIRES SERVIER
Acting as _____
of _____
domiciled in 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

por el presente conferimos poder a CLAUDETTE VERNOT, tpa. 57.111.GUSTAVO PALACIO, tpa. 82082; domiciliados en la Carrera 11 No.84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, para: (1) Administren los bienes de la poderdante, recauden sus productos y celebre toda clase de contratos relativos a la administración de ellos; (2) exijan, cobren o perciban cualesquiera cantidad de dinero o de otras especies, que se adeuden a la poderdante, expidan los recibos y haga las cancelaciones correspondientes; (3) paguen a los acreedores de la poderdante y hagan con ellos los arreglos sobre los términos de pago de sus respectivas acreencias; (4) exijan y admitan cauciones, reales o personales, para asegurar los créditos reconocidos, o que se reconozcan a favor de la poderdante; (5) por cuenta de los créditos reconocidos o que se reconozcan a la poderdante, admitan a los deudores en pago bienes distintos de los que estén obligados a dar, y para que rematen tales bienes en juicio; (6) exijan cuentas a quienes tienen obligación de rendirlas a la poderdante, aprobarlas o improbarlas, pagar o percibir, según el caso, el saldo respectivo, y otorgar el finiquito correspondiente; (7) enajenen a título oneroso los bienes muebles o inmuebles de la poderdante y que estos tengan ya adquiridos o adquieran en lo futuro; (8) aseguren las obligaciones contraídas por la poderdante o que se contraigan en su nombre con prenda de sus bienes muebles; (9) transijan los pleitos, dudas o diferencias que ocurran, relativos a los derechos y a las obligaciones de la poderdante; (10) tomen para la poderdante dinero en mutuo y estipulen la tasa de interés, ya a plazo fijo, ya como crédito flotante; (11) representen a la poderdante en las sociedades anónimas o de otra clase de que la poderdante sea accionista; para que constituyan sociedades de cualquier clase o las transformen; para que lleve la voz y emita el voto en las respectivas asambleas o juntas de accionistas; y para que paguen los instalamentos y reciban los dividendos o utilidades que correspondan a la poderdante; (12) representen a la poderdante ante cualquiera corporaciones, funcionarios o empleados del orden judicial o del administrativo en cualesquiera juicios y actuaciones, actos, diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que intervenir directa o indirectamente, sea como demandante, o como demandada, o como coadyuvante de cualesquiera de las partes; sea para iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias o gestiones; (13) en general asuman la personería de la poderdante siempre que lo estimen conveniente de manera que en ningún tiempo quede sin representación en asuntos que le interesan; y (14) para obtener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo efecto autorizamos a la dicha apoderada para que nos represente ante cualquier entidad o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial; (15) y para que en todos los asuntos arriba mencionados, puedan sustituir este mandato, en vigor, conciliar o admitir hechos del proceso, desistir, cancelar,

hereby grant to CLAUDETTE VERNOT, tpa. 57.111; GUSTAVO PALACIO, tpa. 82082; domiciled at Carrera 11 No.84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, Power of Attorney to (1) administer the assets of the grantor, receive its products and enter into all kind of contracts relating to its administration; (2) request, collect or receive any monies or goods due to the grantor giving the necessary receipts and cancellations; (3) pay the creditors of the grantor and agree with them the terms of payment of their respective credit; (4) request and receive bonds, real or personal, in order to assure the credits recognized or to be recognized to the grantor; (5) to receive on account of recognized credits in favour of the grantor other different goods than those to which the obligation refer, and to make a forced sale of them in Court; (6) to request accounts from those obliged to render them to the grantor, to approve or disapprove them, pay or receive the balance according to case and to give the quitance thereof; (7) to sell for a consideration the assets of the grantor, whether movables or real estate, either those already in its possession or those to be acquired in the future; (8) to guarantee the obligations of the grantor or those taken on its name with chattel mortgage of its movables; (9) to settle the suits, doubts or differences occurring with respect to rights and obligations of the grantor; (10) to receive money loans for the grantor stipulating the interest thereof, being them at term or as an exigible credit; (11) represent the grantor in corporations or other companies where the grantor is shareholder or partner; to form corporations or companies of any kind, or transform them; to represent and vote in the corresponding shareholders meetings; and to pay the installments and receive the dividends or profits of the grantor; (12) to represent the grantor before any corporations, officials or employees of the Courts or the administration in any suits and proceedings or acts where the grantor has to intervene as plaintiff or defendant or as adjutant of any party; be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts; (13) in general, to represent the grantor whenever it is considered convenient so as to assure that the grantor would not remain unrepresented in the matters of its interest; and (14) to obtain the protection of the grantor in your matters, which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial; and (15) that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit of the facts of the case, desist, cancel, receive and renounce.



Dado y firmado hoy / Given and signed this 6 March 2002

in Courbevoie

by _____

Signature _____
Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

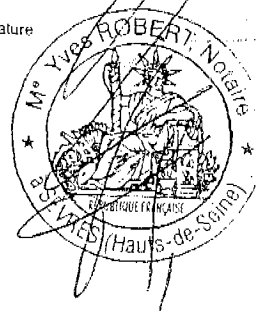
Signature _____

certification

matérielle de

la signature de Mme OSTERMANN

apposée ci-contre



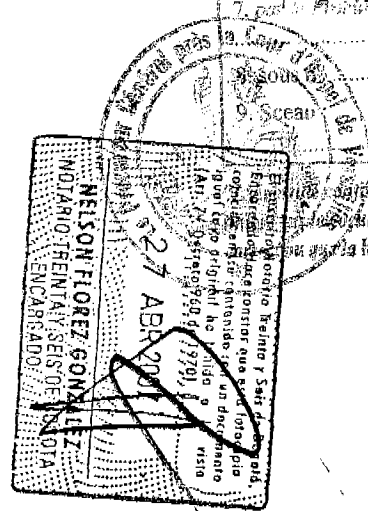


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République Française **COLOMBIE**
2. Le présent acte public **De Yves ROBERT**
3. est revêtu de la qualité de **NOTAIRE A**
4. est revêtu de la qualité de **SEVRES**

Attesté

5. **VERSAILLES**
6. le **2 AVR. 2007**
7. par le **Notaire** près la Cour d'Appel de **Versailles**
8. sous le **7823/07**
9. Scellé
10. Signé **[Signature]**



"Le présent acte ne certifie que la signature, au sceau ou au timbre, est authentique. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact ou que la République française approuve son contenu."



Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado Yves Robert; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versalles; el 2 de abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; bajo el número 7823/07; firma (ilegible).

"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 25 de abril de 2007.

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL

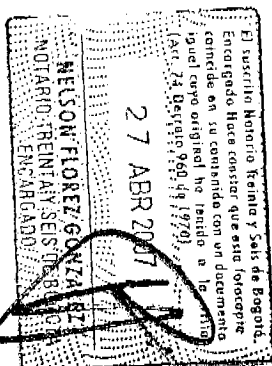
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
591589
FONSECA
FIRMADO EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS INSTRUCCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ABR 27 P 2:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 14 Février 2007

IDENTIFICATION

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

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

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

ADMINISTRATION

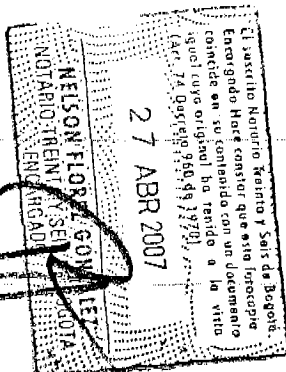
Président
SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forme juridique Société par actions simplifiée
représentée par
Monsieur SERVIER JACQUES
né(e) le 09/02/1922 à VATAN 36150
de nationalité Française
- DEMEURANT : 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY
SUR SEINE

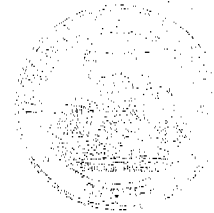
Vice président

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

Vice président

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





Extrait Kbis

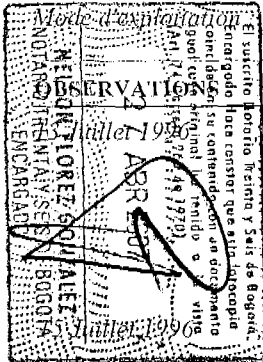
IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 14 Février 2007

Pharmacien responsable	Monsieur LE RIDANT ALAIN né(e) le 30/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360 de nationalité Française demeurant 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly Sur Seine
Commissaire aux comptes titulaire	Monsieur DUVERNOIS STEPHANE né(e) le 13/07/1953 à PARIS 75 de nationalité Française demeurant 111 Rue Cardinet 75017 Paris
Commissaire aux comptes suppléant	DUVERNOIS ET ASSOCIES SA (412 029 357 R.C.S. PARIS) 111 Rue Cardinet 75017 Paris Forme juridique société anonyme

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société :	Transfert du siège et de l'établissement principal 905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY à compter du 20 Octobre 1995 ancien numéro R.C.S. 000054379
Origine du fonds :	Création d'un fonds de commerce
Activité :	Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
Nom commercial :	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Adresse de l'établissement principal :	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Commencement d'activité le :	01 Décembre 1948
	Exploitation directe



numéro 24322	Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 laboratoires Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Euthérapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à compter du 29 mars 1996
numéro 24348	Sigle : Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -
numéro 56121	Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) - à compter du : 29-06-2000-
17 Octobre 2001 , numéro 73636	Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211.650 Rcs Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse :	192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine
-----------	--

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 14 Février 2007

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

Déclaration de créances :
 Au greffe de NANTERRE

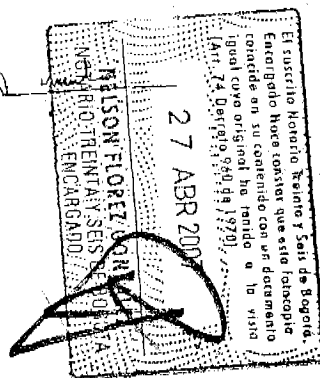
Mode d'exploitation : Exploitation directe
 Adresse : 12 Place De La Défense 92400 Courbevoie
 Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
 Activité : EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES
 Commencement d'activité le : 17 Mai 2002
 Origine du fonds de commerce : Création d'un fonds de commerce
 Mode d'exploitation : Exploitation directe
 Adresse : 6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
 Activité : Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires pharmaceutiques.
 Commencement d'activité le : 01 Septembre 2006
 Origine du fonds de commerce : Création d'un fonds de commerce
 Mode d'exploitation : Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

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

Extrait délivré à NANTERRE, le 15 février 2007 sur 3 page(s)

Le Greffier,



Fin de l'extrait



STILES

Continued on Page 10

COLOMBIE

100

100

623572

UNION DE L'ART ET DE LA MANÈGE

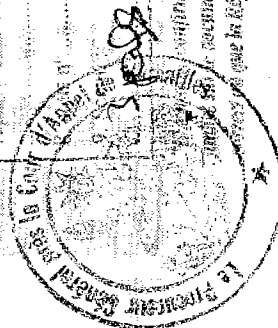
2003

VERSAILLES

20

1. 1. The first part of the paper is devoted to a discussion of the
2. various methods of determining the critical temperature of a
3. substance, and the results of these determinations are compared
4. with the values obtained from the various methods.
5. The second part of the paper is devoted to a discussion of the
6. various methods of determining the critical pressure of a
7. substance, and the results of these determinations are compared
8. with the values obtained from the various methods.
9. The third part of the paper is devoted to a discussion of the
10. various methods of determining the critical volume of a
11. substance, and the results of these determinations are compared
12. with the values obtained from the various methods.
13. The fourth part of the paper is devoted to a discussion of the
14. various methods of determining the critical density of a
15. substance, and the results of these determinations are compared
16. with the values obtained from the various methods.
17. The fifth part of the paper is devoted to a discussion of the
18. various methods of determining the critical surface tension of a
19. substance, and the results of these determinations are compared
20. with the values obtained from the various methods.
21. The sixth part of the paper is devoted to a discussion of the
22. various methods of determining the critical viscosity of a
23. substance, and the results of these determinations are compared
24. with the values obtained from the various methods.
25. The seventh part of the paper is devoted to a discussion of the
26. various methods of determining the critical refractive index of a
27. substance, and the results of these determinations are compared
28. with the values obtained from the various methods.
29. The eighth part of the paper is devoted to a discussion of the
30. various methods of determining the critical dielectric constant of a
31. substance, and the results of these determinations are compared
32. with the values obtained from the various methods.
33. The ninth part of the paper is devoted to a discussion of the
34. various methods of determining the critical magnetic permeability of a
35. substance, and the results of these determinations are compared
36. with the values obtained from the various methods.
37. The tenth part of the paper is devoted to a discussion of the
38. various methods of determining the critical electrical conductivity of a
39. substance, and the results of these determinations are compared
40. with the values obtained from the various methods.
41. The eleventh part of the paper is devoted to a discussion of the
42. various methods of determining the critical thermal conductivity of a
43. substance, and the results of these determinations are compared
44. with the values obtained from the various methods.
45. The twelfth part of the paper is devoted to a discussion of the
46. various methods of determining the critical thermal expansion of a
47. substance, and the results of these determinations are compared
48. with the values obtained from the various methods.
49. The thirteenth part of the paper is devoted to a discussion of the
50. various methods of determining the critical compressibility of a
51. substance, and the results of these determinations are compared
52. with the values obtained from the various methods.
53. The fourteenth part of the paper is devoted to a discussion of the
54. various methods of determining the critical specific heat of a
55. substance, and the results of these determinations are compared
56. with the values obtained from the various methods.
57. The fifteenth part of the paper is devoted to a discussion of the
58. various methods of determining the critical latent heat of a
59. substance, and the results of these determinations are compared
60. with the values obtained from the various methods.
61. The sixteenth part of the paper is devoted to a discussion of the
62. various methods of determining the critical melting point of a
63. substance, and the results of these determinations are compared
64. with the values obtained from the various methods.
65. The seventeenth part of the paper is devoted to a discussion of the
66. various methods of determining the critical boiling point of a
67. substance, and the results of these determinations are compared
68. with the values obtained from the various methods.
69. The eighteenth part of the paper is devoted to a discussion of the
70. various methods of determining the critical freezing point of a
71. substance, and the results of these determinations are compared
72. with the values obtained from the various methods.
73. The nineteenth part of the paper is devoted to a discussion of the
74. various methods of determining the critical sublimation point of a
75. substance, and the results of these determinations are compared
76. with the values obtained from the various methods.
77. The twentieth part of the paper is devoted to a discussion of the
78. various methods of determining the critical condensation point of a
79. substance, and the results of these determinations are compared
80. with the values obtained from the various methods.
81. The twenty-first part of the paper is devoted to a discussion of the
82. various methods of determining the critical evaporation point of a
83. substance, and the results of these determinations are compared
84. with the values obtained from the various methods.
85. The twenty-second part of the paper is devoted to a discussion of the
86. various methods of determining the critical dissolution point of a
87. substance, and the results of these determinations are compared
88. with the values obtained from the various methods.
89. The twenty-third part of the paper is devoted to a discussion of the
90. various methods of determining the critical crystallization point of a
91. substance, and the results of these determinations are compared
92. with the values obtained from the various methods.
93. The twenty-fourth part of the paper is devoted to a discussion of the
94. various methods of determining the critical polymerization point of a
95. substance, and the results of these determinations are compared
96. with the values obtained from the various methods.
97. The twenty-fifth part of the paper is devoted to a discussion of the
98. various methods of determining the critical depolymerization point of a
99. substance, and the results of these determinations are compared
100. with the values obtained from the various methods.

729Q/57



El suscrito Notario Veinta y Seis de Bogotá
Encargado Hace constar que esta fotocopia
coincide en su contenido con un documento
igual cuyo original he tenido en la vista
(Art. 74 Decreto 960 de 1979)

27 ABR 2007

NELSON FLOREZ GOMEZ
NOTARIO TREINTAY SEIS DE ENERO
ENCARGADO

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

085 480 796 R.C.S NANTERRE

Nuestras referencias: ALT

(1988 B 02123)

(Sello)

Tribunal de Comercio-Secretaría

(Manuscrito)

43826 Colombia

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES

Extracto del 14 de Febrero de 2007

IDENTIFICACIÓN

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

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

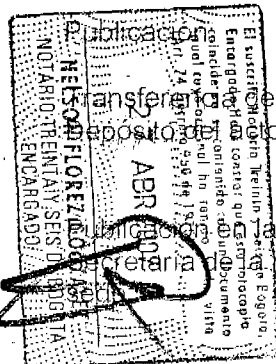
Forma jurídica: sociedad simplificada por acciones
Con un capital de: 34. 590. 852,00 Euros
Dirección de la sede: 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Duración de la sociedad: Hasta el 30 DE NOVIEMBRE de 2047
Fecha de corte de cuentas: 30 de septiembre
Constitución-Depósito del acto constitutivo:

En la Secretaría del Tribunal de Comercio de ORLÉANS el 28 de enero de 1949

LES PETITES AFFICHES DE L'ORLÉANAIS del 29 de enero de 1949

ORLÉANS

En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número 25805



Diario Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995

GERMAN FONSECA CHARRRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

ADMINISTRACIÓN

Presidente:

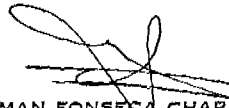
SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forma Jurídica sociedad simplificada por acciones
representada por
el Señor SERVIER JACQUES
nacido el 09/02/1922 en VATAN 38150
de nacionalidad Francesa
- DOMICILIADO EN: 92 RUE CHARLES LAFFITTE
92200 NEUILLY SUR SEINE

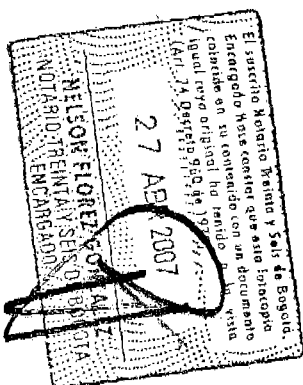
Vicepresidente

Señor LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200
NEUILLY

Vicepresidente

Señora BANZET MARIE-NOELLE
nacida el 20/12/1951 en COURBEVOIE 92400
de nacionalidad Francesa
domiciliada en 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres


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



Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

Farmaceuta responsable: Señor LE RIDANT ALAIN
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200
NEUILLY SUR SEINE

Comisario titular
de cuentas:

Señor DUVERNOIS STÉPHANE
nacido el 13/07/1953 en PARIS 75
111 Rue Cardinet 75017 Paris
de nacionalidad francesa
domiciliado en 111 Rue Cardinet 75017 Paris

Comisario suplente
de cuentas

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

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD COMERCIAL

Origen de la sociedad: Transferencia de la sede y del establecimiento principal
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
a partir del 20 de octubre de 1995
antiguo número R.C.S. 000054B79
Origen del fondo: Creación de un fondo de comercio
Actividad: Explotación de laboratorios de productos químicos o
farmacéuticos
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Dirección de la sede

22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
des el: 1 de diciembre de 1948
Forma de explotación: Explotación directa



OBSERVACIONES

de julio de 1996
Fusión con las sociedades: Ardix 1 rue Carle Hebert
92400 Courbevoie Rcs Nanterre 318 109 907
laboratoires Biopharmaceutiques de France

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

62

NO 1585

(Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine
Rcs Nanterre b 542 073 499 y Euthérapie 27.29 rue du
pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 642 020
036 a partir del 29 de marzo de 1996

15 de julio de 1996
Número 24348
18 de agosto de 2000
Número 56121

Sigla: Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

Fusión - absorción de la sociedad Oni sa (b 582080172
Rcs Nanterre) a partir del: 29-06-2000

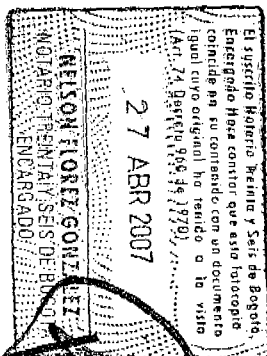
17 de octubre de 2001
Número 73636

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

ESTABLECIMIENTOS DE COMPETENCIA DE LA SECRETARÍA

Dirección: 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUS. TICA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003



65
63

1585

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

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: ALT
(1988 B 02123)

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaría

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 29 de junio de 2000
Origen del fondo comercial: Fondo de comercio adquirido por aporte
Anterior explotador: ORIL
nº de identificación B582080172

Declaración de acreencias:

En la Secretaría de NANTERRE
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 12 Place De la Défense 92400 Courbevoie
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: EXPLOTACIÓN DE LOS LABORATORIOS DE PRODUCTOS QUÍMICOS O FARMACÉUTICOS
Inicio de la explotación: 17 de mayo de 2002
Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 1 de septiembre de 2006
Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa



GERMAN FONSECA CHAPARRO

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

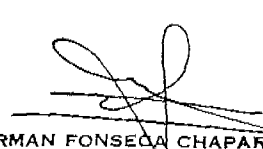
Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por ilegible; actuando en calidad de Secretario; con el sello del Tribunal de Comercio de Nanterre; certificado en Versalles; el 2 de Abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; bajo el número 7820/07; firma (ilegible); en 3 páginas.

"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

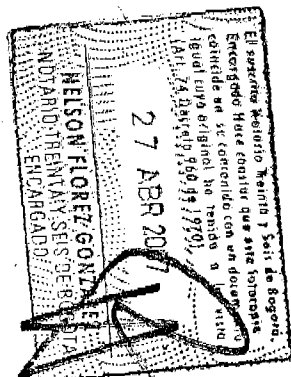
Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 25 de abril de 2007.


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
591594
Firma Arce en el
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

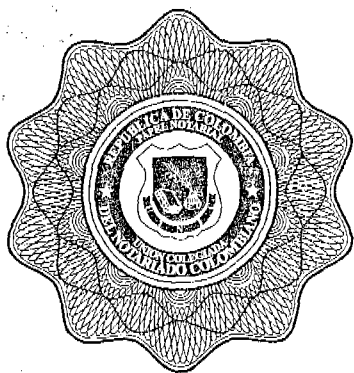
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ABR 27 P 2:41
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



NO

1585

AA 29817666



2.- Las declaraciones consignadas en este instrumento corresponden a la verdad y en consecuencia, asume la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales. -----

3.- 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 forma parte de este instrumento. -----

4.- Solo solicitare correcciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley. -----

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído el presente instrumento por la compareciente y advertida sobre las formalidades legales, lo aprobó y firma conmigo el Notario que doy fé. Derechos notariales resolución número 7880 de 2006. -----

\$38.110.00 -----

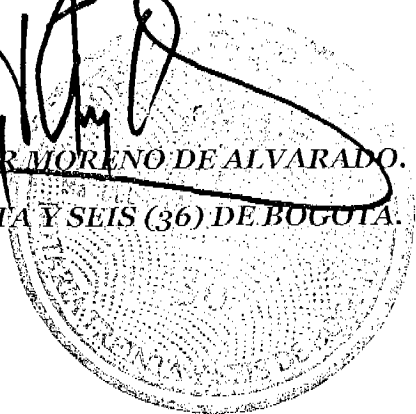
Se emplearon las hojas de papel notarial números: AA 29817665 / 29817666 -----


CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ
C.C. No. 51.722.517 de Bogotá
TEL.: 5310652





MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO.
NOTARIA TREINTA Y SEIS (36) DE BOGOTÁ.



Elaborada por: Juan F.

1585
cincuenta
doce (12)
setenta y cuatro

3 (may 2007)



36 NOTARIA

NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario:

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

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

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

LAS COPIAS

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

DERECHOS DE BENEFICENCIA Y REGISTRO

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

TIEMPOS LÍMITES

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

QUE OCURRE CON LAS HIPOTECAS Y EL PATRIMONIO DE FAMILIA?

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

OFICINAS DE REGISTRO EN BOGOTÁ

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

Of. Zona Sur:

Ubicados entre la Calle 1a. Sur y el sur de la ciudad.
Venecia Autop. Sur Diag. 44 sur No. 50-61 / Tel.: 238 1158

Of. Zona Centro:

Ubicados entre la Calle 1a. y la Calle 99
Calle 26 No. 13-49 Int.101 / Tels.: 286 8626 - 328 2121

Of. Zona Norte

Ubicados entre la Calle 100 y el norte de la ciudad.
Calle 74 No. 13-40 / Tel.: 345 0500

OFICINAS CÁMARA DE COMERCIO EN BOGOTÁ

Principal: Av. El Dorado No.68D-35	Tel.: 594 1000
Centro: Cra. 9 No. 16-21	Tel.: 560 0280
Norte: Cra. 15 No.93A-10	Tel.: 610 9988
Cedritos: Av. 19 No. 140-29	Tel.: 592 7000
Salitre: Calle 26 No. 68D-35	Tel.: 383 0679
Cazucá: Autop. Sur No. 12-92	Tel.: 780 1010
Corferias: Cra. 40 No. 22C-67	Tel.: 344 5499
Paloquemao: Cra. 27 No. 15-10	Tel.: 360 3938
Restrepo: Calle 16 Sur No. 16-85	Tel.: 366 1114
Chapinero: Cra. 13 No. 52-30	Tel.: 211 4085

Cualquier inquietud consúltela, y de inmediato le atenderemos

NOTARIA 36

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

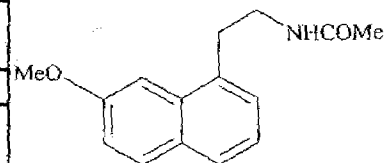
**COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA DE
PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD.**

**NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA
CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

Extracto folio 66

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☐		MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional:			
(71) Solicitante(s): LES LABORATOIRES SERVIER			
(72) Inventor(es): 1. GERARD COQUEREL 2. JULIE LINOL CONTINUA AL RESPALDO			
(74) Agente:			
(30) Prioridad		(31) No. Prioridad	(32) Fecha
SI		07-07861	09-11-2007
		(33) País FRANCIA	
		75 INPI PARIS SP 34	
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha:	
Fecha de presentación de la solicitud:		No. Publicación : WO	
No. de solicitud PCT/			
(54) Título: NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA ACOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN			
(57) Resumen:			
CONTINUA AL RESPALDO ...			



69

68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
PATENTE	☒	MODELO DE UTILIDAD	☐
SOLICITANTES/ RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES		LES LABORATOIRES SERVIER	
DOMICILIO	COUREVOUE, CEDI, FRANCE.		
APODERADO	JUAN MANUEL SERRANO CASITILLO		
TITULO	NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMLATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES CONTINUA AL RESEALDO		
EXPEDIENTE No.	CLASIFICACION	ROLLO MICROFILM	
CERTIFICADO No.	FECHA DE SOLICITUD	FECHA DE CONCESION	VIGENCIA DESDE HASTA
PRORROGA	CAMBIO DE NOMBRE		
TRASPASO A			
INVENTOR (ES)	1. GERARD COUREVEU 2. JULIE LUDOL 3. LIONEL LE PAGE 4. JEAN PIERRE LECOLME		
OTROS			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116976-00000-0000

Fecha: 2008-10-31 17:06:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 86,225
FECHA : OCTUBRE 31 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Vo. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754337	94346862	31/10/2008	641,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754337	94346873	31/10/2008	1,278,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	94346884	31/10/2008	5,675,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	94346895	31/10/2008	33,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	94346906	31/10/2008	14,400.00

***** DEPÓSITO *****

CANT. REENTISTADO

CONCEPTO

TOTAL CONCEPTO

1 30005-01-G1 SOLICITUDS

02 INNOVACION DE UNA PRIORIDAD EN NY
TOTAL :

140,000.00
140,000.00

SON: CIENTO CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116976-00000-0000

Fecha: 2008-10-31 17:06:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-7

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 06,224
FECHA : OCTUBRE 31 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VAL. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	94346862	31/10/2008	141,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	94346870	31/10/2008	1,270,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	94346884	31/10/2008	5,674,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	94346898	31/10/2008	53,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	94346906	31/10/2008	14,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENOVACION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
		TOTAL :
		501,000.00
		501,000.00

CON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

7A
92

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [N]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [N]
- ◆ Descripción de la invención [N]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [N]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [h]

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 []

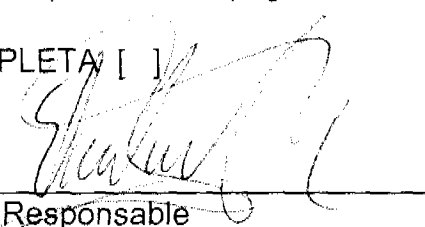
INCOMPLETA []

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_ SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116976- -00000-0000
Fecha: 2008-10-31 17:06:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

irrerá 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

72
73

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

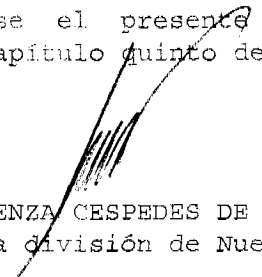
REFERENCIA	Radicación No. 8 116976
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 430
	Oficio No. Nº 15300

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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única 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 04 DIC. 2008
jfernand