



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



Organización y
Digitalización CSA Ltda

152

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-80220

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA
CRISTALINA V DE LA AGOMELATINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK³¹/165, COTC²³¹/24.

71. SOLICITANTE

LES LABORATOIRES SERVIER,

DOMICILIO

COURBEVOIE, CEDEX, FRANCIA

74. APODERADO

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

22. BOGOTÁ, D. C.,

JULIO DE 2009

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080220- -00000-0000

Fecha: 2009-07-31 18:12:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1

SOLICITUD DE:

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **LES LABORATOIRES SERVIER**
Dirección: 12 place de La Défense, 92415 COURBEVOIE
Nacionalidad o domicilio: COURBEVOIE, Cedex, Francia
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. 86 – 32 (Oficina 101) Bogotá
Teléfono: 7420191 Fax: 5300958
E-Mail: estrategia@estrategiajuridica.net

IDENTIFICACION

C.C. ☒ X NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 79.875.670
TP 124953

4
INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: 1. Damien MARTINS 2. Gérard COQUEREL 3. Julie LINOL
4. Pascal LANGLOIS
Dirección: (En hoja anexa)
Nacionalidad o domicilio: (En Hoja anexa)

5

Título(54): **NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA AGOMELATINA.**

6

Clasificación Internacional (51):

7

Prioridad

SI ☒ X NO ☐

(33)País de Origen

FRANCIA

(32)Fecha

5 de agosto
de 2008

(31)N° de Solicitud

08/04466
75 INPI -
Paris SP34

8

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

6 meses ☒ X 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐ Cual _____

9

Comprobante de Pago No.:

Fecha

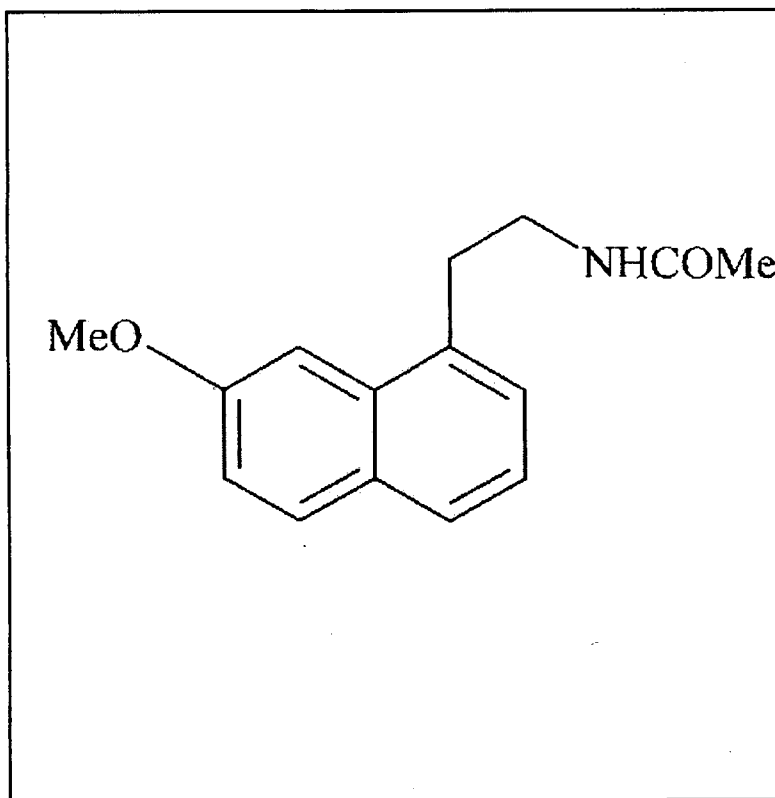
10

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. 124953

*Se retornan folios 142
 Trazados a mano*

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País		LES LABORATOIRES SERVIER	
SI	08 04466 75 INPI 05 08 2008 francia	(72) Inventor(es)	
	PARIS SP 34	1. DAMIEN MARTINS 2. GERARD COQUEREL	
		3. JULIE LINOL 4. PASCAL LANGLOIS	
		(74) Apoderado:	
(54) Título: NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA ∇ DE LA AGOMELATINA			

Resumen - Reivindicación(es): VER ANEXOS

ANEXO No. 1

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN.

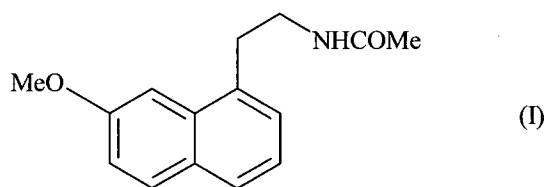
**NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA
AGOMELATINA.**

LES LABORATOIRES SERVIER

RESUMEN

NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA AGOMELATINA

Procedimiento de obtención de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) :



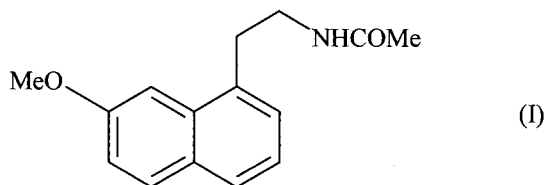
ANEXO No. 2

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA
AGOMELATINA.**

LES LABORATOIRES SERVIER

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de la forma cristalina V de la agomelatina o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida de fórmula (I) :



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 han sido descritas 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 que permiten su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o tasa de oxígeno.

La solicitud de patente EP 1 752 443 describe una forma cristalina bien definida de la agomelatina, la forma cristalina V caracterizada por su diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (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 raya más intensa) :

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

Esta forma cristalina, perfectamente definida, obtenida de forma reproducible, presenta propiedades morfológicas muy interesantes, principalmente con una superficie específica mucho mayor que para las demás formas descritas. Sin embargo, presenta una estabilidad en el tiempo un poco baja, y en todos los casos inferior a 6 meses.

La solicitante ha puesto a punto actualmente un nuevo procedimiento de obtención de la agomelatina en la forma cristalina V, de forma perfectamente reproducible, que permite aumentar su estabilidad en el tiempo. Este nuevo procedimiento permite así obtener la agomelatina en la forma cristalina V con propiedades compatibles con su uso farmacéutico.

La forma V no ha podido obtenerse más que por trituración denominada « de alta energía » o por siembra a partir de esta forma estructuralmente pura obtenida por trituración. La solicitante ha descubierto ahora que, de forma sorprendente, era posible obtener esta forma por atomización. En efecto, la atomización es una técnica utilizada habitualmente para conseguir partículas sólidas de tamaños pequeños. Frecuentemente el material resultante es amorfo (Amorphous state, Polymorphism in pharmaceutical industry, Ed. R. Hilfiker, Wiley-VCH Weinheim 2006, Capítulo X, p.259-285, S. Petit y G. Coquerel). Por el

contrario, en la presente invención, la atomización ha permitido obtener una forma cristalina bien definida, la forma V, pero que presenta además una estabilidad en el tiempo muy superior.

Más específicamente, la presente invención se refiere al nuevo procedimiento de obtención de la agomelatina de fórmula (I) en la forma cristalina V, caracterizado porque una
5 disolución de agomelatina disuelta en uno o dos disolventes miscibles en todas las proporciones y cuya temperatura de ebullición es inferior a 120°C, se atomiza en un atomizador.

La atomización es una técnica utilizada habitualmente en los medios agroalimentarios y farmacéuticos para secar una disolución pulverizada a través de un gas caliente. En la
10 práctica, el gas utilizado para secar la disolución es el aire pero determinadas producciones farmacéuticas utilizan disolventes orgánicos que necesitan un gas inerte como gas desecante evitando así determinadas degradaciones.

Las operaciones de cristalización según la presente invención se realizan preferentemente mediante un atomizador (Spray Dryer). Aún más preferentemente, la atomización según la
15 invención se realiza según el principio de la atomización por conducto en corriente paralela, y más preferentemente en co-corriente es decir que la disolución pulverizada y el gas de desecación se dispersan en la misma dirección.

De forma ventajosa, el gas utilizado es aire comprimido o un gas inerte como nitrógeno por
20 ejemplo.

Los disolventes preferidos del procedimiento según la invención son etanol, agua, éter isopropílico, metanol, acetato de etilo o acetona.

La concentración de la disolución de agomelatina utilizada es como mínimo de 5 g/l y más preferentemente se utiliza una disolución de 10 g/l.

Ventajosamente, la temperatura de entrada del procedimiento según la invención está comprendida entre 70°C y 120°C.

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

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

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

Una disolución de 10 g/l de agomelatina en una mezcla etanol/éter isopropílico (50/50 : v/v) se introduce en un atomizador de tipo Mini Spray Dryer BUCHI 190. La temperatura de entrada de la cámara de secado es igual a 90°C, y la temperatura de salida es de 66°C.

- 10 El polvo atomizado se recupera en el bol colector y se caracterizó por los datos cristalográficos siguientes :

1) diagrama obtenido en el difractómetro D5005 de Siemens con un dominio angular 3°-30° en 2θ, un paso de 0,04° y 4 s por paso :

- malla cristalina monoclinica,
- parámetros de malla : $a = 11,967 \text{ \AA}$, $b = 17,902 \text{ \AA}$, $c = 15,423 \text{ \AA}$, $\beta = 124,5^\circ$
- grupo de espacio : $P2_1/n$
- número de moléculas en la malla : 8 ($Z'=2$)
- volumen de la malla : $V_{\text{malla}} = 2.720,0 \text{ \AA}^3$

- 20 2) diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancias inter-reticulares d, de ángulos de Bragg 2 theta, y de intensidades relativas (expresadas en porcentaje respecto a la raya más intensa) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)	2-Theta (°) calc.
9,84	8,979	17	9,85
12,40	7,134	15	12,46
13,31	6,646	19	13,33
15,14	5,848	18	15,16
15,98	5,543	18	15,91
16,62	5,329	19	16,66
17,95	4,939	100	17,96
18,88	4,697	65	18,93
20,49	4,332	24	20,52
20,99	4,228	34	20,99
23,07	3,852	39	23,11
23,44	3,792	36	23,48
24,28	3,663	58	24,27
25,10	3,545	19	25,18
26,02	3,422	15	26,02
26,82	3,322	19	26,85
27,51	3,239	16	27,56

Ejemplo 2 : Estabilidad en el tiempo de la forma cristalina V de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenida por atomización

Una muestra de 1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se puso en condiciones de almacenamiento clásicas : presión y temperatura ambientes. Después de 21 meses, el difractograma de la muestra obtenido no evolucionó, y permaneció característico de la forma V obtenida.

**NEW PROCESS FOR OBTAINING
THE CRYSTALLINE FORM V OF AGOMELATINE**

LES LABORATOIRES SERVIER

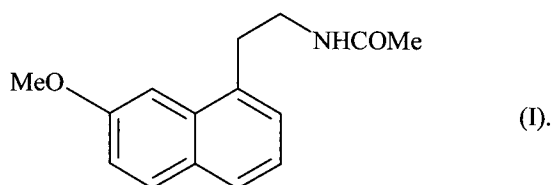
35, rue de Verdun

92284 SURESNES Cedex

FRANCE

**INVENTORS: Damien MARTINS
Gérard COQUEREL
Julie LINOL
Pascal LANGLOIS**

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



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 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 EP 0 447 285.

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 allowing its storage for long periods without particular requirements for temperature, light, humidity or oxygen levels.

The Patent Application EP 1 752 443 describes a well-defined crystalline form of agomelatine, the crystalline form V, characterised by the following X-ray powder diffraction diagram thereof, measured using a Siemens D5005 diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of interplanar distance *d*, Bragg's angle 2 theta, and relative intensity (expressed as a percentage in relation to the most intense line):

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

This perfectly defined crystalline form, which is obtained in reproducible manner, has highly valuable morphological properties with, especially, a specific surface area that is much greater than for the other described forms. Nevertheless, it has stability over time which is rather short and, in all cases, less than 6 months.

5 The Applicant has now developed a new process for obtaining agomelatine in the crystalline form V in perfectly reproducible manner, whereby its stability over time is increased. This new process accordingly makes it possible to obtain agomelatine in the crystalline form V with properties that are compatible with the pharmaceutical use thereof. It used to be possible to obtain the form V only by so-called "high-energy" milling or by means of seeding using that structurally pure form which had been obtained by milling. 10 The Applicant has now discovered, surprisingly, that it is possible to obtain this form by means of spray drying. Spray drying is in fact a technique customarily used for obtaining solid particles in small sizes. Often, the resulting material is amorphous (Amorphous state, Polymorphism in pharmaceutical industry, Ed. R. Hilfiker, Wiley-VCH Weinheim 2006, 15 Chapter X, p.259-285, S. Petit and G. Coquerel). In contrast thereto, in the present

invention spray drying makes it possible to obtain a well-defined crystalline form, the form V, which moreover has, however, much better stability over time.

More specifically, the present invention relates to a new process for obtaining agomelatine of formula (I) in the crystalline form V, which process is characterised in that a solution of
5 agomelatine that has been dissolved in one or two solvents which are miscible in any proportion and whose boiling point is less than 120°C is atomised in an spray dryer.

Spray drying is a technique commonly used in the agricultural, food and pharmaceutical sectors to dry a solution that is sprayed through a hot gas. In practice, the gas used for drying the solution is air but certain pharmaceutical production methods using organic
10 solvents require an inert gas as a drying gas, thereby avoiding certain decomposition processes.

The crystallisation operations according to the present invention are preferably carried out by means of a spray dryer. Even more preferably, the atomisation according to the invention is carried out according to the principle of atomisation by means of a nozzle with
15 parallel current flow and more preferably with co-current flow, that is to say the sprayed solution and the drying gas flow in the same direction.

Advantageously, the gas used is compressed air or an inert gas such as, for example, nitrogen.

Preferred solvents for the process according to the invention are ethanol, water, isopropyl
20 ether, methanol, ethyl acetate or acetone.

The minimum concentration of the agomelatine solution used is 5 g/l and, more preferably, a 10 g/l solution is used.

Advantageously, the inlet temperature for the process according to the invention is from 70°C to 120°C.

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

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

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

A 10 g/l solution of agomelatine in an ethanol/isopropyl ether mixture (50/50 : v/v) is introduced into an atomiser of the BUCHI 190 Mini Spray Dryer type. The inlet temperature of the drying chamber is 90°C, and the outlet temperature is 66°C. The atomised powder is recovered in the collecting bowl and has been characterised by the following crystallographic data:

1) diagram obtained using the Siemens D5005 diffractometer with an angular range of 3°- 30° in terms of 2θ , a step of 0.04° and 4 s per step:

- crystal structure of unit cell: monoclinic,
- unit cell parameters: $a = 11.967 \text{ \AA}$, $b = 17.902 \text{ \AA}$, $c = 15.423 \text{ \AA}$, $\beta = 124.5^\circ$
- space group: $P2_1/n$
- number of molecules in the unit cell: 8 ($Z'=2$)
- volume of the unit cell: $V_{\text{unit cell}} = 2720.0 \text{ \AA}^3$

2) the following X-ray powder diffraction diagram, measured using a Siemens D5005 diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of interplanar distances d , Bragg's angles 2θ , and relative intensities (expressed as a percentage in relation to the most intense line):

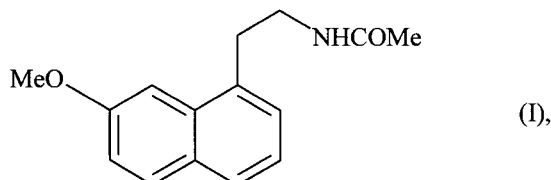
2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensity (%)	2-Theta (°) calc.
9.84	8.979	17	9.85
12.40	7.134	15	12.46
13.31	6.646	19	13.33
15.14	5.848	18	15.16
15.98	5.543	18	15.91
16.62	5.329	19	16.66
17.95	4.939	100	17.96
18.88	4.697	65	18.93
20.49	4.332	24	20.52
20.99	4.228	34	20.99
23.07	3.852	39	23.11
23.44	3.792	36	23.48
24.28	3.663	58	24.27
25.10	3.545	19	25.18
26.02	3.422	15	26.02
26.82	3.322	19	26.85
27.51	3.239	16	27.56

**Example 2: Stability over time of the crystalline form V, obtained by atomisation, of
N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide**

A sample of 1 g of the compound obtained in Example 1 was placed under customary storage conditions: ambient pressure and temperature. After 21 months, the diffractogram of the sample that was obtained had not changed and remained characteristic of the form V obtained.

CLAIMS

1. Process for obtaining the crystalline form V of agomelatine of formula (I):



characterised in that a solution of agomelatine that has been dissolved in one or two solvents which are miscible in any proportion and whose boiling point is less than 120°C is atomised in an spray dryer.

2. Process for the preparation of the crystalline form V of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the compound obtained has the following X-ray powder diffraction diagram, measured using a Siemens D5005 diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of interplanar distances d, Bragg's angles 2 theta, and relative intensities (expressed as a percentage in relation to the most intense line):

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensity (%)	2-Theta (°) calc.
9.84	8.979	17	9.85
12.40	7.134	15	12.46
13.31	6.646	19	13.33
15.14	5.848	18	15.16
15.98	5.543	18	15.91
16.62	5.329	19	16.66
17.95	4.939	100	17.96
18.88	4.697	65	18.93
20.49	4.332	24	20.52
20.99	4.228	34	20.99
23.07	3.852	39	23.11
23.44	3.792	36	23.48

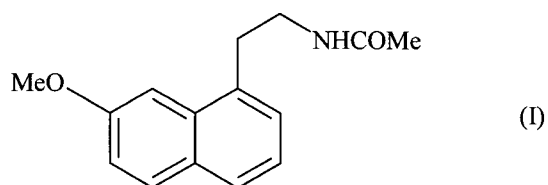
24.28	3.663	58	24.27
25.10	3.545	19	25.18
26.02	3.422	15	26.02
26.82	3.322	19	26.85
27.51	3.239	16	27.56

3. Process for the preparation of the crystalline form V of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the solvents used are ethanol and isopropyl ether.
4. Process for the preparation of the crystalline form V of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the gas used is nitrogen.
5. Process for the preparation of the crystalline form V of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the minimum concentration of the agomelatine solution used is 5 g/l.

ABSTRACT

**NEW PROCESS FOR OBTAINING
THE CRYSTALLINE FORM V OF AGOMELATINE**

Process for obtaining the crystalline form V of the compound of formula (I):



ANEXO No. 3

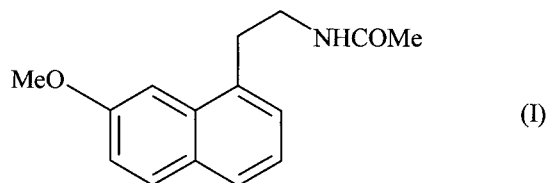
REIVINDICACIONES

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA
AGOMELATINA.**

LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de la forma cristalina V de la agomelatina de fórmula (I) :



caracterizado porque una disolución de agomelatina disuelta en uno o dos disolventes miscibles en todas las proporciones y cuya temperatura de ebullición es inferior a 120°C, se atomiza en un atomizador.

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido presenta el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancias inter-reticulares d, de ángulos de Bragg 2 theta, y de intensidades relativas (expresadas en porcentaje respecto a la raya más intensa) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)	2-Theta (°) calc.
9,84	8,979	17	9,85
12,40	7,134	15	12,46
13,31	6,646	19	13,33
15,14	5,848	18	15,16
15,98	5,543	18	15,91
16,62	5,329	19	16,66
17,95	4,939	100	17,96
18,88	4,697	65	18,93
20,49	4,332	24	20,52
20,99	4,228	34	20,99
23,07	3,852	39	23,11
23,44	3,792	36	23,48

24,28	3,663	58	24,27
25,10	3,545	19	25,18
26,02	3,422	15	26,02
26,82	3,322	19	26,85
27,51	3,239	16	27,56

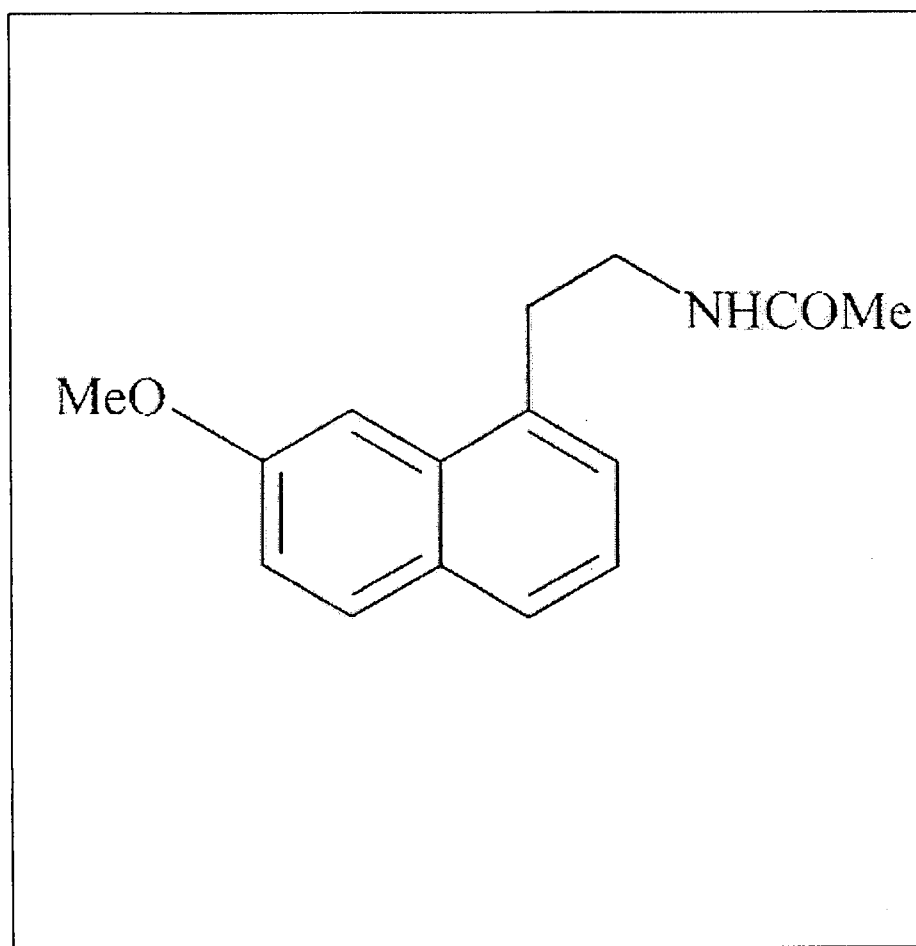
3. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque los disolventes utilizados son etanol y éter isopropílico.
- 5 4. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el gas utilizado es nitrógeno.
5. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración de la disolución de agomelatina utilizada es como mínimo 5 g/l.

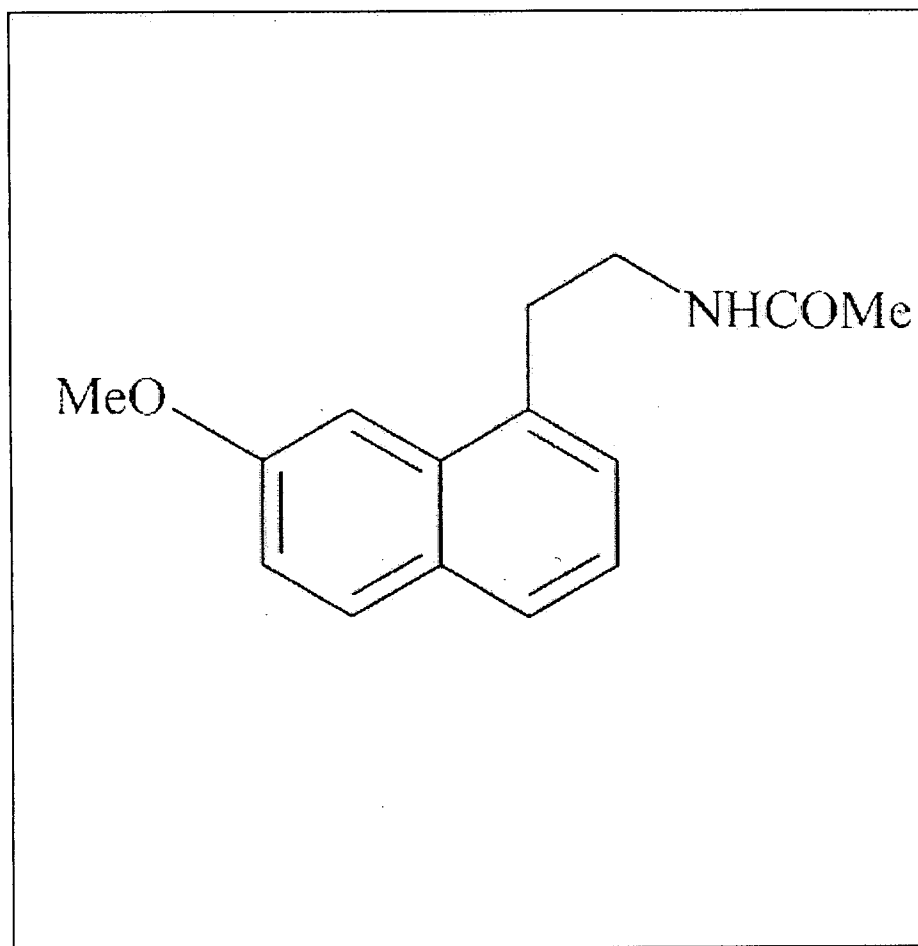
ANEXO No. 4

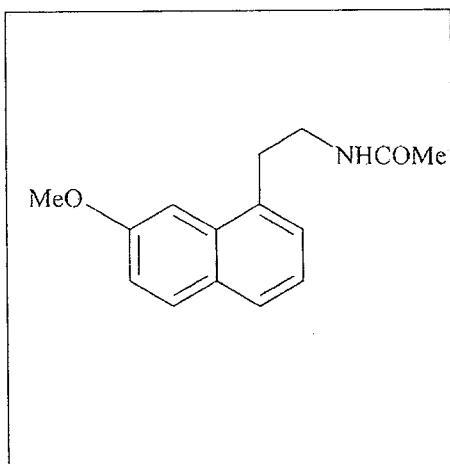
ARTE FINAL 12X12 Y 6X6 CM.

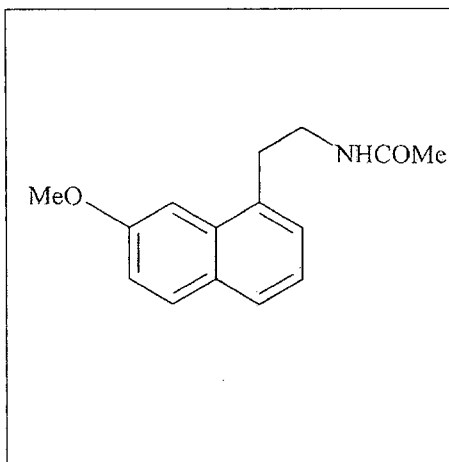
NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA
AGOMELATINA.

LES LABORATOIRES SERVIER









ANEXO No. 5

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

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA
AGOMELATINA.**

LES LABORATOIRES SERVIER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080220- -00000-0000

Fecha: 2009-07-31 18:12:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 56,736
FECHA : JULIO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16977516	30/07/2009	3,304,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080220- -00000-0000

Fecha: 2009-07-31 18:12:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 56,739
FECHA : JULIO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16977516	30/07/2009	3,304,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	151,000.00
		TOTAL :	\$ 151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO No. 6

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

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA
AGOMELATINA.**

LES LABORATOIRES SERVIER

35

REPÚBLICA FRANCESA



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.

27 ABRIL 2009

Hecho en París, el _____

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

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

Martine PLANCHE



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

Para informarse: INPI DIRECT

Nº indigo: 0825 83 85 87

Fax: 33 (0) 1 53 04 52 65

PATENTE DE INVENCION**CERTIFICADO DE UTILIDAD**

Código de la Propiedad Intelectual-Libro VI



Nº 11354*05

**PETICIÓN DE CONCESIÓN**

página 1/2

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 540 @ W / 010905

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS 05/08/2008 LUGAR 75 INPI - Paris SP34 Nº DE REGISTRO NACIONAL 08/04466 OTORGADO POR EL INPI FECHA DE PRESENTACIÓN 5 AGOSTO 2008 OTORGADA POR EL INPI		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	
Sus referencias para este expediente: (optativo) 20098-F5P1			
Confirmación de una presentación por fax		☐ Nº otorgado por el INPI al fax	
2 TIPO DE SOLICITUD		Marcar una de las 4 casillas siguientes	
Solicitud de patente		☒	
Solicitud de certificado de utilidad		☐	
Solicitud divisional		☐	
<i>Solicitud de patente inicial</i> <i>o solicitud de certificado de utilidad inicial</i>		Nº _____ Fecha ____/____/____ Nº _____ Fecha ____/____/____	
Transformación de una solicitud de patente europea <i>Solicitud de patente inicial</i>		☐ Nº _____ Fecha ____/____/____	
3 TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) Nuevo procedimiento de obtención de la forma cristalina V de la agomelatina			
4 DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA		País u organización _____ Nº _____ Fecha ____/____/____ País u organización _____ Nº _____ Fecha ____/____/____ País u organización _____ Nº _____ Fecha ____/____/____ ☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"	
5 SOLICITANTE (marcar una de las dos casillas)		☒ Persona jurídica ☐ Persona física	
Apellidos o denominación social		LES LABORATOIRES SERVIER	
Nombre			
Forma de sociedad			
Nº SIREN			
CÓDIGO APE-NAF			
Dirección	Calle	12 place de La Défense	
	Código postal y ciudad	92415	COURBEVOIE Cedex
	País	FRANCIA	
Nacionalidad		FRANCESA	
Nº de teléfono (optativo)		01.55.72.60.00	Nº de fax (optativo) 01.55.72.72.13
Correo electrónico (optativo)			
		☐ Si hay más de un solicitante, marcar la casilla y utilizar el impreso "continuación"	

Rellenar imperativamente la 2ª página



PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD

37

PETICIÓN DE CONCESIÓN



página 2/2

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS

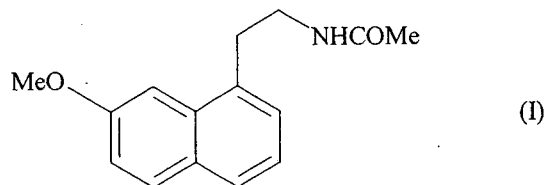
05/08/2008LUGAR **75 INPI - Paris SP34**Nº DE REGISTRO NACIONAL **08/04466**

OTORGADO POR EL INPI

DB 540 @ W/010905

6 MANDATARIO (si ha lugar)		
Apellido	KUEHM-CAUBERE	
Nombre	Catherine	
Agencia o Sociedad	LES LABORATOIRES SERVIER	
Nacionalidad	FRANCESA	
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual		
Dirección	Calle	12 Place de La Défense
	Código postal y ciudad	92415 COURBEVOIE Cedex
	País	FRANCIA
Nº de teléfono (optativo)	01.55.72.60.00	
Nº de fax (optativo)	01.55.72.72.13	
Correo electrónico (optativo)		
7 INVENTOR (ES)		
Los inventores son necesariamente personas físicas		
Los inventores y los solicitantes son las mismas personas	☐ Sí ☒ No En este caso proporcionar una designación de inventor(es) separada	
8 INFORME DE BÚSQUEDA		
Solamente para una solicitud de patente (que comprende división y transformación)		
Establecimiento inmediato o establecimiento diferido	☒ Elección a hacer obligatoriamente en el momento del depósito (véase nota explicativa sección 8) ☐	
9 REDUCCIÓN DEL PORCENTAJE DE LAS TASAS		
☐ Persona(s) física(s) ☐ PME ☐ Organismo no lucrativo en el campo de la enseñanza o de la investigación.		
10 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y AMINOÁCIDOS		
☐ Marque la casilla si la descripción contiene una lista de secuencias		
Se adjunta el soporte electrónico de datos	☐	
Se adjunta la declaración de conformidad de la lista de secuencias en soporte de papel con el soporte electrónico de datos	☐	
Si Vd. ha utilizado el impreso «Continuación» indique el número de páginas adjuntas		
11 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y calidad del firmante)	VISADO DEL GOBIERNO GENERAL O DEL INPI	
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingeniero de Patentes	ILEGIBLE	

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de la forma cristalina V de la agomelatina o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida de fórmula (I) :



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 han sido descritas 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 que permiten su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o tasa de oxígeno.

La solicitud de patente EP 1 752 443 describe una forma cristalina bien definida de la agomelatina, la forma cristalina V caracterizada por su diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (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 raya más intensa) :

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

Esta forma cristalina, perfectamente definida, obtenida de forma reproducible, presenta propiedades morfológicas muy interesantes, principalmente con una superficie específica mucho mayor que para las demás formas descritas. Sin embargo, presenta una estabilidad en el tiempo un poco baja, y en todos los casos inferior a 6 meses.

5 La solicitante ha puesto a punto actualmente un nuevo procedimiento de obtención de la agomelatina en la forma cristalina V, de forma perfectamente reproducible, que permite aumentar su estabilidad en el tiempo. Este nuevo procedimiento permite así obtener la agomelatina en la forma cristalina V con propiedades compatibles con su uso farmacéutico.

10 La forma V no ha podido obtenerse más que por trituration denominada « de alta energía » o por siembra a partir de esta forma estructuralmente pura obtenida por trituration. La solicitante ha descubierto ahora que, de forma sorprendente, era posible obtener esta forma por atomización. En efecto, la atomización es una técnica utilizada habitualmente para conseguir partículas sólidas de tamaños pequeños. Frecuentemente el material resultante es amorfo (Amorphous state, Polymorphism in pharmaceutical industry, Ed. R. Hilfiker, Wiley-VCH Weinheim 2006, Capítulo X, p.259-285, S. Petit y G. Coquerel). Por el

15

contrario, en la presente invención, la atomización ha permitido obtener una forma cristalina bien definida, la forma V, pero que presenta además una estabilidad en el tiempo muy superior.

Más específicamente, la presente invención se refiere al nuevo procedimiento de obtención de la agomelatina de fórmula (I) en la forma cristalina V, caracterizado porque una disolución de agomelatina disuelta en uno o dos disolventes miscibles en todas las proporciones y cuya temperatura de ebullición es inferior a 120°C, se atomiza en un atomizador.

La atomización es una técnica utilizada habitualmente en los medios agroalimentarios y farmacéuticos para secar una disolución pulverizada a través de un gas caliente. En la práctica, el gas utilizado para secar la disolución es el aire pero determinadas producciones farmacéuticas utilizan disolventes orgánicos que necesitan un gas inerte como gas desecante evitando así determinadas degradaciones.

Las operaciones de cristalización según la presente invención se realizan preferentemente mediante un atomizador (Spray Dryer). Aún más preferentemente, la atomización según la invención se realiza según el principio de la atomización por conducto en corriente paralela, y más preferentemente en co-corriente es decir que la disolución pulverizada y el gas de desecación se dispersan en la misma dirección.

De forma ventajosa, el gas utilizado es aire comprimido o un gas inerte como nitrógeno por ejemplo.

Los disolventes preferidos del procedimiento según la invención son etanol, agua, éter isopropílico, metanol, acetato de etilo o acetona.

La concentración de la disolución de agomelatina utilizada es como mínimo de 5 g/l y más preferentemente se utiliza una disolución de 10 g/l.

Ventajosamente, la temperatura de entrada del procedimiento según la invención está comprendida entre 70°C y 120°C.

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

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

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

Una disolución de 10 g/l de agomelatina en una mezcla etanol/éter isopropílico (50/50 : v/v) se introduce en un atomizador de tipo Mini Spray Dryer BUCHI 190. La temperatura de entrada de la cámara de secado es igual a 90°C, y la temperatura de salida es de 66°C.

10 El polvo atomizado se recupera en el bol colector y se caracterizó por los datos cristalográficos siguientes :

1) diagrama obtenido en el difractómetro D5005 de Siemens con un dominio angular 3°-30° en 2θ, un paso de 0,04° y 4 s por paso :

- malla cristalina monoclinica,
- 15 - parámetros de malla : $a = 11,967 \text{ \AA}$, $b = 17,902 \text{ \AA}$, $c = 15,423 \text{ \AA}$, $\beta = 124,5^\circ$
- grupo de espacio : $P2_1/n$
- número de moléculas en la malla : 8 ($Z'=2$)
- volumen de la malla : $V_{\text{malla}} = 2.720,0 \text{ \AA}^3$

20 2) diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancias inter-reticulares d, de ángulos de Bragg 2 theta, y de intensidades relativas (expresadas en porcentaje respecto a la raya más intensa) :

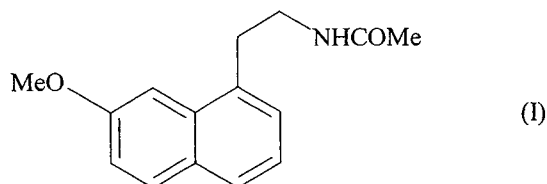
2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)	2-Theta (°) calc.
9,84	8,979	17	9,85
12,40	7,134	15	12,46
13,31	6,646	19	13,33
15,14	5,848	18	15,16
15,98	5,543	18	15,91
16,62	5,329	19	16,66
17,95	4,939	100	17,96
18,88	4,697	65	18,93
20,49	4,332	24	20,52
20,99	4,228	34	20,99
23,07	3,852	39	23,11
23,44	3,792	36	23,48
24,28	3,663	58	24,27
25,10	3,545	19	25,18
26,02	3,422	15	26,02
26,82	3,322	19	26,85
27,51	3,239	16	27,56

Ejemplo 2 : Estabilidad en el tiempo de la forma cristalina V de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenida por atomización

Una muestra de 1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se puso en condiciones de almacenamiento clásicas : presión y temperatura ambientes. Después de 10 meses, el difractograma de la muestra obtenido no evolucionó, y permaneció característico de la forma V obtenida.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de la forma cristalina V de la agomelatina de fórmula (I) :



caracterizado porque una disolución de agomelatina disuelta en uno o dos disolventes miscibles en todas las proporciones y cuya temperatura de ebullición es inferior a 120°C, se atomiza en un atomizador.

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido presenta el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancias inter-reticulares d, de ángulos de Bragg 2 theta, y de intensidades relativas (expresadas en porcentaje respecto a la raya más intensa) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)	2-Theta (°) calc.
9,84	8,979	17	9,85
12,40	7,134	15	12,46
13,31	6,646	19	13,33
15,14	5,848	18	15,16
15,98	5,543	18	15,91
16,62	5,329	19	16,66
17,95	4,939	100	17,96
18,88	4,697	65	18,93
20,49	4,332	24	20,52
20,99	4,228	34	20,99
23,07	3,852	39	23,11
23,44	3,792	36	23,48

24,28	3,663	58	24,27
25,10	3,545	19	25,18
26,02	3,422	15	26,02
26,82	3,322	19	26,85
27,51	3,239	16	27,56

3. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque los disolventes utilizados son etanol y éter isopropílico.
- 5 4. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el gas utilizado es nitrógeno.
5. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración de la disolución de agomelatina utilizada es como mínimo 5 g/l.



DEPARTAMENTO DE PATENTES

PATENTE DE INVENCION CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



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-F5P1	
N° DE REGISTRO NACIONAL		0804466	
TITULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)			
Nuevo procedimiento de obtención de la forma cristalina V de la agomelatina			
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		MARTINS	
Nombre		Damien	
Dirección	Calle	1, rue des Champs Saint Gervais	
	Código postal y ciudad	76000	ROUEN (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
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 / Appt 180	
	Código postal y ciudad	76000	ROUEN (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)			
Courbevoie, 5 de Agosto de 2008			
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° 11235°02

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

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

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

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-F5P1	
N° DE REGISTRO NACIONAL		0804466	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)			
Nuevo procedimiento de obtención de la forma cristalina V de la agomelatina			
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		LANGLOIS	
Nombre		Pascal	
Dirección	Calle	3, allée du Bassin	
	Código postal y ciudad	76210	SAINT JEAN DE LA NEUVILLE (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)			
Courbevoie, 5 de Agosto de 2008			
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingeniero de Patentes			

ANEXO No. 7

**CERTIFICADO DE LA FECHA DE
PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD DE
PRIORIDAD EXPEDIDA POR LA AUTORIDAD
CORRESPONDIENTE
(En español e inglés)**

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA
AGOMELATINA.**

LES LABORATOIRES SERVIER



48

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.

27 AVR. 2009

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, appearing 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

Réservé 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

BR1

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

REMISE D'05/08/2008 DATE 75 INPI - Paris SP34 LIEU N° D'ENREGISTREMENT 08/04466 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 05 AOUT 2008 PAR L'INPI		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	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 20098-F5P1			
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 <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		Cochez l'une des 4 cases suivantes ☒ ☐ ☐ ☐ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé d'obtention de la forme cristalline V de l'agomélatine.			
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	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		LES LABORATOIRES SERVIER _____ 12 place de La Défense [9 2 4 1 5] COURBEVOIE Cedex FRANCE FRANCAISE 01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13 ☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	



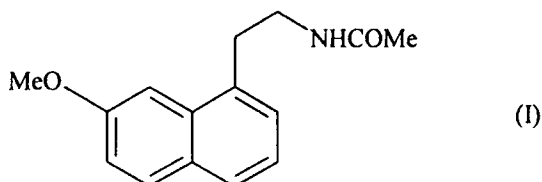
BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE D'03/08/2008 DATE 75 INPI - Paris SP34 LIEU N° D'ENREGISTREMENT 08/04466 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 @W/010905
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société Nationalité N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		KUEHM-CAUBERE Catherine LES LABORATOIRES SERVIER FRANCAISE 12 Place de La Défense 9 2 4 1 5 COURBEVOIE Cedex FRANCE 01.55.72.60.00 01.55.72.72.13	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques ☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) ☒ Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8) ☐	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES (cf. Notice explicative Rubrique 9)		☐ Personne(s) physique(s) ☐ 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 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		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences ☐ ☐	
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	

La présente invention concerne un nouveau procédé d'obtention de la forme cristalline V de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



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

Il présente en effet la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatoninergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT_{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.

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

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 permettant son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

La demande de brevet EP 1 752 443 décrit une forme cristalline bien définie de l'agomélatine, la forme cristalline V caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire *d*, d'angle de Bragg 2 *thêta*, et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

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

Cette forme cristalline, parfaitement définie, obtenue de façon reproductible, présente des propriétés morphologiques tout à fait intéressantes, avec notamment une surface spécifique bien plus grande que pour les autres formes décrites. Néanmoins, elle présente une tenue dans le temps un peu faible, et dans tous les cas inférieure à 6 mois.

- 5 La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé d'obtention de l'agomélatine sous la forme cristalline V, de façon parfaitement reproductible, permettant d'augmenter sa tenue dans le temps. Ce nouveau procédé permet ainsi d'obtenir l'agomélatine sous la forme cristalline V avec des propriétés compatibles avec son usage pharmaceutique.
- 10 La forme V n'a pu être obtenue que par broyage dit « de haute énergie » ou par ensemencement à partir de cette forme structuralement pure obtenue par broyage. La demanderesse a maintenant découvert que, de façon surprenante, il était possible d'obtenir cette forme par atomisation. En effet, l'atomisation est une technique couramment utilisée pour accéder à des particules solides de petites tailles. Souvent le matériau résultant est
- 15 amorphe (Amorphous state, Polymorphism in pharmaceutical industry, Ed. R. Hilfiker, Wiley-VCH Weinheim 2006, Chapitre X, p.259-285, S. Petit et G. Coquerel). Au

contraire, dans la présente invention, l'atomisation a permis d'obtenir une forme cristalline bien définie, la forme V, mais qui de plus présente une tenue dans le temps bien supérieure.

5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne le nouveau procédé d'obtention de l'agomélatine de formule (I) sous la forme cristalline V, caractérisé en ce qu'une solution d'agomélatine dissoute dans un ou deux solvants miscibles en toutes proportions et dont la température d'ébullition est inférieure à 120°C, est atomisée dans un atomiseur.

10 L'atomisation est une technique communément utilisée dans les milieux agroalimentaires et pharmaceutiques pour sécher une solution pulvérisée à travers un gaz chaud. En pratique, le gaz utilisé pour sécher la solution est de l'air mais certaines productions pharmaceutiques utilisant des solvants organiques nécessitent un gaz inerte comme gaz asséchant évitant ainsi certaines dégradations.

15 Les opérations de cristallisation selon la présente invention sont réalisées préférentiellement au moyen d'un atomiseur (Spray Dryer). Encore plus préférentiellement, l'atomisation selon l'invention est réalisée suivant le principe de l'atomisation par buse en courant parallèle, et plus préférentiellement en co-courant c'est-à-dire que la solution pulvérisée et le gaz de dessiccation s'écoulent dans la même direction.

De façon avantageuse, le gaz utilisé est l'air comprimé ou un gaz inerte comme l'azote par exemple.

20 Les solvants préférés du procédé selon l'invention sont l'éthanol, l'eau, l'éther isopropylique, le méthanol, l'acétate d'éthyle ou l'acétone.

La concentration de la solution d'agomélatine utilisée est au minimum de 5 g/l et plus préférentiellement on utilise une solution à 10 g/l.

25 Avantageusement, la température d'entrée du procédé selon l'invention est comprise entre 70°C et 120°C.

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

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

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

5 Une solution à 10 g/l d'agomélatine dans un mélange éthanol/éther isopropylique (50/50 : v/v) est introduite dans un atomiseur de type Mini Spray Dryer BUCHI 190. La température d'entrée de la chambre de séchage est égale à 90°C, et la température de sortie est de 66°C. La poudre atomisée est récupérée dans le bol collecteur et a été caractérisée par les données cristallographiques suivantes :

10 1) diagramme obtenu sur le diffractomètre D5005 de Siemens avec un domaine angulaire 3°- 30° en 2θ, un pas de 0,04° et 4 s par pas :

- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : $a = 11,967 \text{ \AA}$, $b = 17,902 \text{ \AA}$, $c = 15,423 \text{ \AA}$, $\beta = 124,5^\circ$
- groupe d'espace : $P2_1/n$
- 15 - nombre de molécules dans la maille : 8 ($Z'=2$)
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2720,0 \text{ \AA}^3$

2) diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distances inter-réticulaires d , d'angles de Bragg 2 θ , et d'intensités relatives (exprimées en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

20

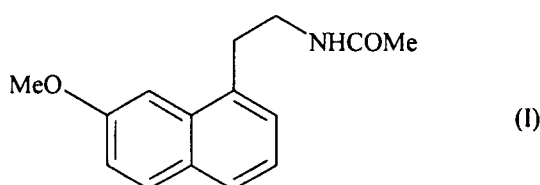
2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)	2-Theta (°) calc.
9,84	8,979	17	9,85
12,40	7,134	15	12,46
13,31	6,646	19	13,33
15,14	5,848	18	15,16
15,98	5,543	18	15,91
16,62	5,329	19	16,66
17,95	4,939	100	17,96
18,88	4,697	65	18,93
20,49	4,332	24	20,52
20,99	4,228	34	20,99
23,07	3,852	39	23,11
23,44	3,792	36	23,48
24,28	3,663	58	24,27
25,10	3,545	19	25,18
26,02	3,422	15	26,02
26,82	3,322	19	26,85
27,51	3,239	16	27,56

Exemple 2 : Tenue dans le temps de la forme cristalline V du *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide obtenue par atomisation

Un échantillon de 1 g du composé obtenu dans l'Exemple 1 a été placé dans des conditions de stockage classiques : pression et température ambiantes. Après 10 mois, le
5 diffractogramme de l'échantillon obtenu n'a pas évolué, et reste caractéristique de la forme V obtenue.

REVENDICATIONS

1. Procédé d'obtention de la forme cristalline V de l'agomélatine de formule (I) :



caractérisé en ce qu'une solution d'agomélatine dissout dans un ou deux solvants miscibles en toutes proportions et dont la température d'ébullition est inférieure à 120°C, est atomisée dans un atomiseur.

2. Procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé obtenu présente le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distances inter-réticulaires d, d'angles de Bragg 2 θ , et d'intensités relatives (exprimées en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)	2-Theta (°) calc.
9,84	8,979	17	9,85
12,40	7,134	15	12,46
13,31	6,646	19	13,33
15,14	5,848	18	15,16
15,98	5,543	18	15,91
16,62	5,329	19	16,66
17,95	4,939	100	17,96
18,88	4,697	65	18,93
20,49	4,332	24	20,52
20,99	4,228	34	20,99
23,07	3,852	39	23,11
23,44	3,792	36	23,48

24,28	3,663	58	24,27
25,10	3,545	19	25,18
26,02	3,422	15	26,02
26,82	3,322	19	26,85
27,51	3,239	16	27,56

3. Procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que les solvants utilisés sont l'éthanol et l'éther isopropylique.
- 5 4. Procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le gaz utilisé est l'azote.
5. Procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la concentration de la solution d'agomélatine utilisée est au minimum de 5 g/l.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ



N° 11235*02

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

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

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 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-F5P1	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0806456	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé d'obtention de la forme cristalline V de l'agomélatine.			
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		MARTINS	
Prénoms		Damien	
Adresse	Rue	1, rue des Champs Saint Gervais	
	Code postal et ville	76000	ROUEN (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
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 / Appt 180	
	Code postal et ville	76000	ROUEN (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Courbevoie, Le 5 Août 2008 Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

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



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-F5P1	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0806656	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé d'obtention de la forme cristalline V de l'agomélatine.			
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		LANGLOIS	
Prénoms		Pascal	
Adresse	Rue	3, allée du Bassin	
	Code postal et ville	76210	SAINT JEAN DE LA NEUVILLE (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)			
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) Courbevoie, Le 5 août 2008 Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

ANEXO No. 8

CONTRATO DE CESIÓN
(En español e inglés, debidamente legalizado)

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA
AGOMELATINA.**

LES LABORATOIRES SERVIER

Columbie
2009 - 15141
56

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between Damien MARTINS, Gérard COQUEREL, Julie LINOL, Pascal LANGLOIS domiciled for these purposes in France on the one hand and on the other hand, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciled for these purposes in France, duly represented by Christine BRUNEL in the following terms and conditions:

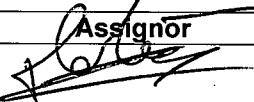
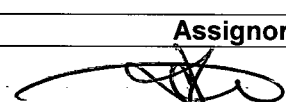
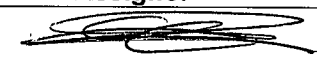
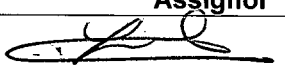
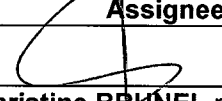
PREAMBLE

1. Damien MARTINS, Gérard COQUEREL, Julie LINOL, Pascal LANGLOIS are the authors of the patent "NEW PROCESS FOR OBTAINING THE CRYSTALLINE FORM V OF AGOMELATINE"
2. Damien MARTINS, Gérard COQUEREL, Julie LINOL, Pascal LANGLOIS have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.
3. LES LABORATOIRES SERVIER, wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

1. Damien MARTINS, Gérard COQUEREL, Julie LINOL, Pascal LANGLOIS assign in favor of LES LABORATOIRES SERVIER, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.
2. The assignment is made on gratuitous basis.
3. Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

In witness whereof, this document is executed at Suresnes, On June 19, 2009.

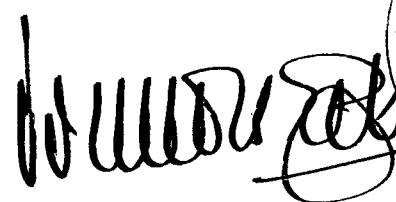
1. <u>Assignor</u>  Damien MARTINS 27410 JONQUERETS DE LIVET FRANCE	4. <u>Assignor</u>  Pascal LANGLOIS 76210 SAINT JEAN DE LA NEUVILLE FRANCE
2. <u>Assignor</u>  Gérard COQUEREL 76520 BOOS FRANCE	<u>Assignor</u>
3. <u>Assignor</u>  Julie LINOL 76100 ROUEN FRANCE	<u>Assignor</u>
<u>Assignor</u>	1. <u>Assignee</u>  Christine BRUNEL proxy for LES LABORATOIRES SERVIER



Vu pour la certification

matérielle de

la signature de D. MARTINS
G. COQUEREL
apposée ci-contre J. LINOL
P. LANGLOIS
c. Brunel





APOSTILLE **Colombie**

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par

N. F. GUILLERMAIN

3. agissant en qualité de

Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de

Notaire de SEVRES

VERSAILLES Attesté

5. à

6. le **18 JUIN 2009**

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Versailles

8. sous le n°

13650/09

9. Sceau :

10. Signature :

W



"L'apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre du document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu".

57

CESIÓN DE DERECHOS

Por la presente se deja constancia de la Cesión de Derechos celebrada por y entre Damien MARTINS, Gérard COQUEREL, Julie LINOL, Pascal LANGLOIS, domiciliados a efectos del presente documento en Francia, por una parte, y LES LABORATOIRES SERVIER, domiciliados a efectos del presente documento en Francia y debidamente representados por Christine BRUNEL, en los siguientes términos y condiciones:

PREÁMBULO

1. Damien MARTINS, Gérard COQUEREL, Julie LINOL, Pascal LANGLOIS son los autores de la patente "NUEVO PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA DE LA AGOMELATINA".
2. Damien MARTINS, Gérard COQUEREL, Julie LINOL, Pascal LANGLOIS han decidido ceder todos sus derechos en la patente a la que se refiere la cláusula anterior.
3. LES LABORATOIRES SERVIER desea adquirir los derechos de explotación económica del diseño al que se refiere la cláusula 1).

ACUERDOS

1. Damien MARTINS, Gérard COQUEREL, Julie LINOL, Pascal LANGLOIS ceden a favor de LES LABORATOIRES SERVIER, sin reservas ni limitaciones de ninguna índole, todos sus derechos en la patente a la que se refiere la cláusula 1) del Preámbulo.
2. La cesión se hace a título gratuito.
3. Ambas partes acuerdan que ESTRATEGIA JURÍDICA podrá presentar la solicitud de registro de la patente a la que se refiere la cláusula 1) del preámbulo ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

En constancia, el presente documento se celebra en *Suresnes* el 19 de junio de 2009.

Cedente	Cedente
1. [Firmado] Damien MARTINS 27410 JONQUERETS DE LIVET FRANCIA	4. [Firmado] Pascal LANGLOIS 76210 SAINT JEAN DE LA NEUVILLE FRANCIA
Cedente	
2. [Firmado] Gérard COQUEREL 76520 BOOS FRANCIA	
Cedente	
3. [Firmado] Julie LINOL 76100 ROUEN FRANCIA	
Cedente	Cesionario
	1. [Firmado] Christine BRUNEL, Apoderada de LES LABORATOIRES SERVIER
[Firma y Sello de M ^{re} . François GUILLERMAIN, Notario de SÈVRES (Hauts-de-Seine), República Francesa	
Visto para la certificación material de las firmas de los Sres. D. MARTINS, G. COQUEREL, J. LINOL, P. LANGLOIS, C. BRUNEL, estampadas en este documento.	

[El documento lleva adjunta una apostilla y sellos en francés, con la correspondiente traducción].

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

SECTION 1

SECTION 2

The second part of the document focuses on the internal controls that should be implemented to safeguard assets and ensure the accuracy of financial reporting. It outlines the responsibilities of management and the staff in establishing and maintaining these controls. The text also discusses the importance of segregation of duties and the need for independent verification of transactions.

SECTION 3

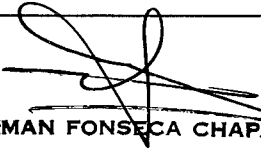
Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado François Guillermain; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario en Sèvres; certificado en Versailles; el 18 de junio de 2009; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; 1 página; bajo el número 13660/2009; 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 Versailles

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., 27 de julio de 2009.


GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

944113

GERMAN FONSECA
LOTA FOLIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 JUL 30 A 7:47

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

ANEXO No. 9

INFORMACIÓN DE LOS INVENTORES.

NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA AGOMELATINA.

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes, tal y como obra en el contrato de cesión:

Inventor / cedente	Domicilio
Damien MARTINS	1, rue de la Longueraie 27410 Jonquerets de Livet (Francia)
Gérard COQUEREL	192, rue de l'Eglise 76520 Boos (Francia)
Julie LINOL	59, cours Clemenceau 76100 Rouen (Francia)
Pascal LANGLOIS	3, allée du Bassin 76210 Saint Jean de la Neuville (Francia)

60

ANEXO No. 10

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

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA
AGOMELATINA.**

LES LABORATOIRES SERVIER

61

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 47

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1585

FECHA: 03 DE MAYO DEL AÑO 2007

ACTO O CONTRATO:

PROTOCOLIZACION Y SUSTITUCION DE PODER

OTORGANTES:

VERNOT HERNANDEZ CLAUDETTE MONIQUE y otros

GOMEZ OBREGON JOSE ALEJANDRO y otros



Certificado No. SC4403-1



Ma. del Pilar Moreno de Alvarado
NOTARIA

1. **Introduction**
 2. **Background**
 3. **Methodology**
 4. **Results**
 5. **Conclusion**
 6. **References**

1585

AA

29817665



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.- Otorgante:-----

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 C.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 Paris –, 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. -----



Estrategia Juridica Nacional e Internacional
Carrera 11 No. 84-42 Interior 9
Tels. +57 (1) 5300936 - Fax +57 (1) 5300958
Bogotá D.C. - Colombia
www.estrategiajuridica.com

63

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, 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, apruebenlas o improbenlas, 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 determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, pedir y renunciar a su favor o en el de la víctima.

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 instalments 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, 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.

NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO
7 ABR 2007
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO

Dado y firmado hoy / Given and signed this 6 March 2007

In Caracas

by _____

Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

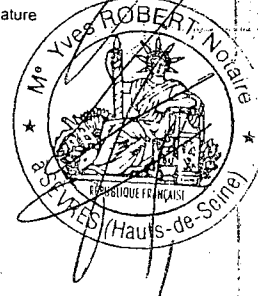
Signature

certification

matricule de

la signature de Mme OSTERMANN

apposée ci-contre



COPIE
DE
LA
NOTA
DE
LA
COUR

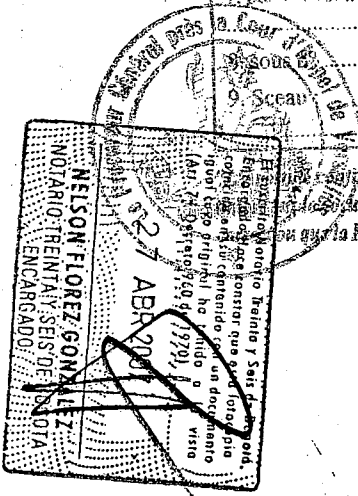


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République Française **COLOMBIE**
Le Chef de la République
2. a été nommé **M. YVES ROBERT**
3. agissant en qualité de **NOTAIRE A**
4. est revêtu du sceau de **SEVRES**

Attesté

5. **VERSAILLES**
6. le **2 AVR. 2007**
7. par le **Notaire** près la Cour d'Appel de **VERSAILLES**
8. sous le numéro **7823/07**
9. Sceau
10. Signature



El Notaire certifie seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du contenu du document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est vrai ou que la République française approuve son contenu.

NOTARIO TREINTAÑERO
ENCARGADO

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

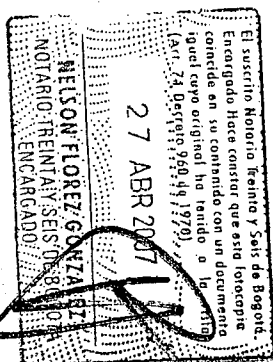
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
597589
JEFES DE
SECCIONES INDICADAS

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

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 ASSOCIÉS 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. 000054B79

Origine du fonds :

Activité :

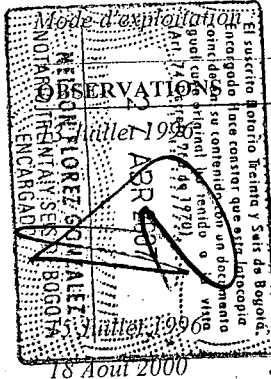
Création d'un fonds de commerce
Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou
pharmaceutiques

Nom commercial :

Adresse de l'établissement principal :

Commencement d'activité le :

SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
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-EUTHERAPIE-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° d'identification B582080172
Déclaration de créances :
Au greffe de NANTERRE
Mode d'exploitation : Exploitation directe
Adresse : 12 Place De La Defense 92400 Courbevoie
Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-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

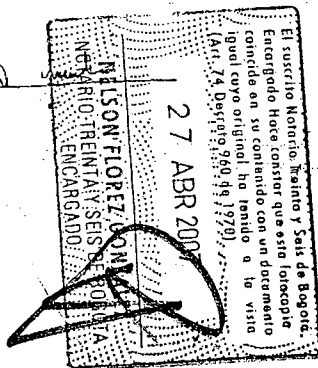
ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Grefe de ORLEANS (4502)
Etablissement Secondaire

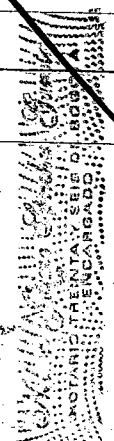
Numéro de gestion 1996 B 00646

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

Le Greffier,



Fin de l'extrait





El suscrito Notario Publico y Secretario de Bogota,
Entregado Hace constar que este fotocopia
contiene en su contenido con un documento
igual cuyo original ha tenido
Art. 74 Decreto 990 de 1978
la visto
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO PUBLICO Y SECRETARIO DE BOGOTA
ENCARGADO



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
COLOMBIE
Notaire public
NOTAIRE
GREFFIER
Signature de **Renan de**
CONDENCE DE MONTESQUE
Attesté
VERSAILLES
Le **2 AVR. 2007**
7820/07

Je confirme l'authenticité de la signature, du sceau ou
autre signe de document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai ou que la République française approuve son contenu.

67
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
(Manuscrito)
43826 Colombia

Extracto Kbis

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

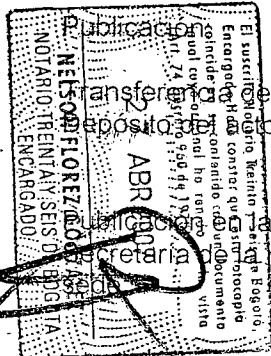
IDENTIFICACIÓN

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 ORLEANS el 28 de enero de 1949
LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS del 29 de enero de 1949
ORLEANS
En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número 25805



Publicación en el Diario Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995
Transferencia desde: ORLEANS
Depósito del acto constitutivo: En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número 25805
Inscripción en el Registro de Comercio y de Sociedades: nueva

Diario Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995

GERMAN FONSECA CHAPARRO

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 36150
de nacionalidad Francesa
- DOMICILIADO EN: 92 RUE CHARLES LAFFITTE
92200 NEUILLY SUR SEINE

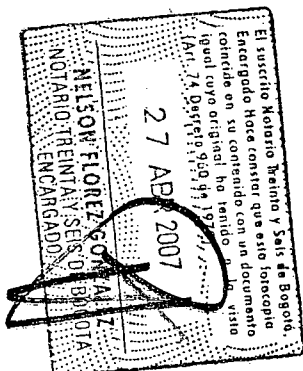
Vicepresidente

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 - FRANCES - 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
1 de diciembre de 1948
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 CHAPARRA

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2116
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

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

70

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 Oril sa (b 582080172
Rcs Nanterre) a partir del: 29-06-2000

17 de octubre de 2001
Número 73636

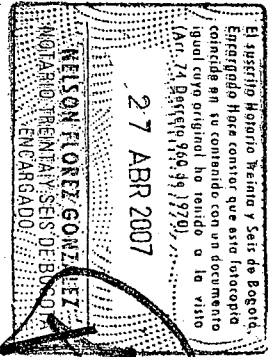
Fusión absorción de la sociedad Adin y compañía (329
211 650 Rcs Nanterre) a partir del 31 de agosto de
2001

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 MINJUSFICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

NOTARIO TRINTAY SEIS DE B...


NELSON FLORES GONZALEZ
NOTARIO TRINTAY SEIS DE B...
ENCARGADO
27 ABR 2007
El suscrito Notario veintay seis de Bogotá.
Entregado hace constar que esta fotocopia
coincide en su contenido con un documento
igual cuyo original ha tenido a la vista
(Art. 74 Decreto 966 de 1970).

71

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.

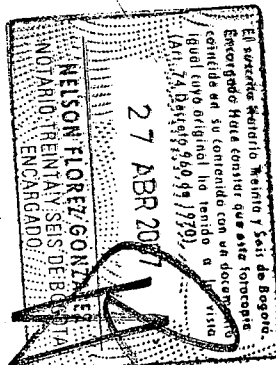

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

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

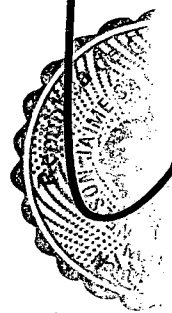
597594
Firma aparece en el documento
Firmas indicadas

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

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


El suscrito, Notario Nelson Florez Gonzalez, de Bogotá, D.C., en su calidad de Notario, ha verificado que el contenido del documento original, en su totalidad, coincide con el contenido del documento traducido.
Bogotá, D.C., 27 de Abril de 2007.
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO (REINTEGRADO) DE BOGOTÁ D.C.
ENCARGADO

RELACION
EN
RELACION





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 fe. Derechos notariales resolución número 7880 de 2006. -----

\$38.110.00 -----

Se emplearon las hojas de papel notarial números: AA

29817665

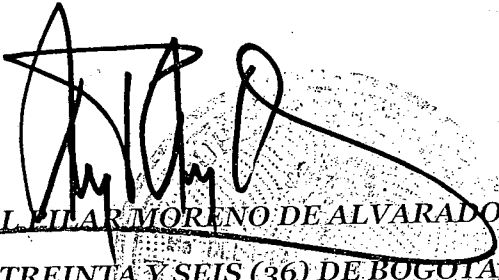
29817666 -----


CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ

C.C.No. 51.722.517 de Bogotá

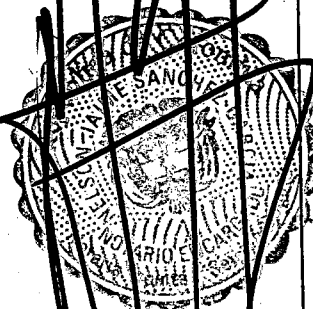
TEL.: 5310652




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

Elaborada por: Juan F.

Escritura Pública No. 1565 de fecha 27 Julio 2007
ES FIEL Y correcta y fiel COPIA TOMADA DE SU
ORIGINAL EN DCCC AR HOJAS CON DESTINO A
plus fine ruc
EXPEDIDA EN BOGOTÁ 16 SEP 2008





NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario:

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

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

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

LAS COPIAS

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

DERECHOS DE BENEFICENCIA Y REGISTRO

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

TIEMPOS LÍMITES

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

QUE OCURRE CON LAS 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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha_



No. 09-080220- -00000-0000

Fecha: 2009-07-31 18:12:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

arrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 75

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SERRANO CASTILLO JUAN MANUEL
Apoderado(a) y/o Representante de
LES LABORATOIRES SERVIER

REFERENCIA	Radicación No. 9 80220
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 416
	Oficio No. 8724
	Folios 1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Siendo manifestación expresa del interesado, la solicitud no será publicada antes de los seis (6) meses contados a partir de la fecha de presentación, por lo tanto la publicación en este caso no se hará antes del día 31 del mes de enero de 2010.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

28 AGO. 2009

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

jfernand

DIVISIÒN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÒN EXPEDIENTE No. 09-080220

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No. **612** DE
FECHA **29 DE ENERO DE 2010** EL TÈRMINO HÀBIL SEÑALADO POR LA LEY
EXPIRÀ EL **03 DE MAYO DE 2010**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESETARON OPOSICIONES POR PATE DE TERCEROS.

SI X -

NO -