

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PKT

Delegatura de Propiedad
División de Nuevas Cr

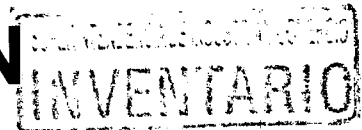
Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda



CSA125484

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

10-96216

54. TÍTULO

ASOCIACION ENTRE UNA SAL DE BIS-TIAZOLIO O UNO DE SUS
PRECURSORES Y ARTEMISININA O UNO DE SUS DERIVADOS PARA
EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO GRAVE

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

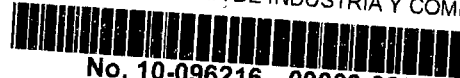
22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-096216- -00000-0000

Fecha: 2010-08-06 11:28:21
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 112**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Laurent FRAISSE**c/o Sanofi Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia3. **Sharon Aurore WEIN**3 rue Michel-Ange,
75794 Paris Cedex 16,
Francia2. **Henri VIAL**3 rue Michel-Ange,
75794 Paris Cedex 16,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2009/000129Fecha: 5 de febrero de 2009Publicación Internacional No. WO 2009/115666 A3Fecha: 24 de septiembre de 2009

6

Título (54)**ASOCIACIÓN ENTRE UNA SAL DE BIS-TIAZOLIO O UNO DE SUS PRECURSORES
Y ARTEMISININA O UNO DE SUS DERIVADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL
PALUDISMO GRAVE**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/357; 31/37; 31/426; 31/427; A61P 33/06

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐FR6 de febrero de 20080800618

9

Comprobante de pago No.: 10-59,079**Fecha:** 21 de julio de 2010

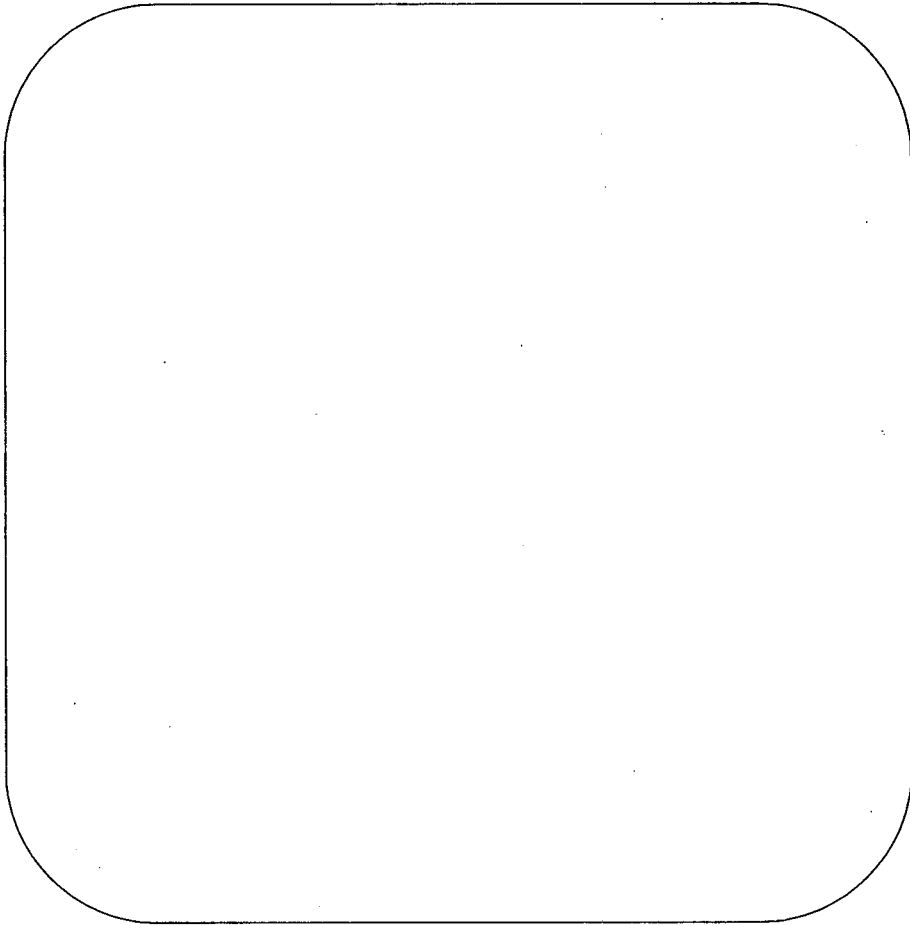
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia Soler
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/115666 A3

Descripción:

Páginas 19 en el idioma original

Páginas 20 en español

Reivindicaciones: Número (s) 11

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

**SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 2

DE LA ESCRITURA NUMERO:
FECHA: 26/Julio/2010

3870

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 - - - -
TRES MIL OCHOCIENTOS SETENTA - - - - -
DE FECHA: JULIO VEINTISEIS (26) - - - - -
DE DOS MIL DIEZ (2010) - - - - -
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. -----

ACTO: PODER -----

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3 ✓

APODERADOS: -----

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	C.C. 35.456.344
NIDIA OSORIO LOPEZ	C.C. 39.787.682
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	C.C. 79.524.634
EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	C.C. 52.006.265
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL	C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO
QUINTERO ARTURO - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - - de este Círculo
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes
términos: -----

Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor
de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía
No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: -----

----- ESTIPULACIONES -----

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35,
Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que **SANOFI-AVENTIS**, sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia,
designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad
Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en
la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -----

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **SANOFI-AVENTIS**,
confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555,
identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA**



OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **28 de Mayo de 2010** por **SANOFI-**



01



* 4 4 7 1 9 8 3 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA) .-

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.

FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

842

10-V-1.977

18. BTA.

27-V-1.977-NO. 46.204

3.430

1-VII-1.980

6A. BTA.

3-IX-1.980-NO. 89.582

4.844

10-IX-1.980

6A. BTA.

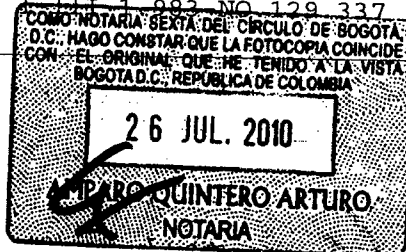
8-X-1.980-NO. 91.261

432

10-II-1.983

6A. BTA.

1-III-1.983-NO. 129.337



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

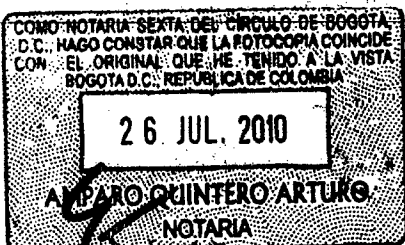
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :
- SOCIO CAPITALISTA (S)



8



01



* 9 4 7 1 9 8 3 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

NO. CUOTAS: 8,800.00

N.I.T. 000008001722568

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

NO. CUOTAS: 1,200.00

C.E. 000000000131100

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

NO. CUOTAS: 0.00

C.C. 000000035456344

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

NO. CUOTAS: 0.00

C.C. 000000016209380

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO,

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

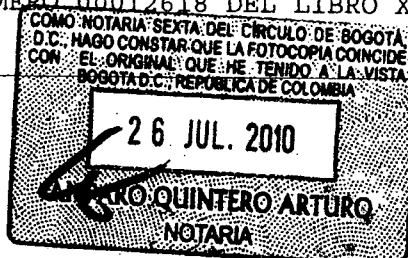
IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII,



FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

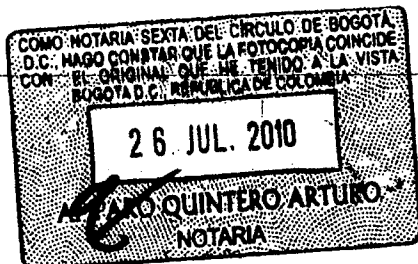
** REVISOR FISCAL **

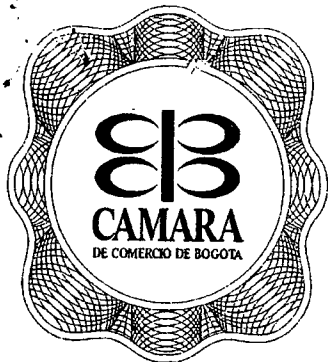
QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.





01



* 9 4 7 1 9 8 3 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 3 de 3

* * * * *

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

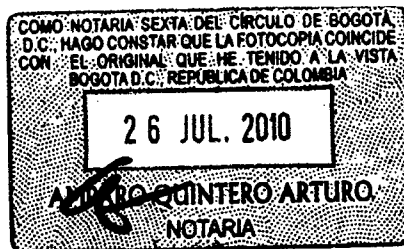
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban D.



L'ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961 /

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL ABOGADO HERVE POMMERY
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

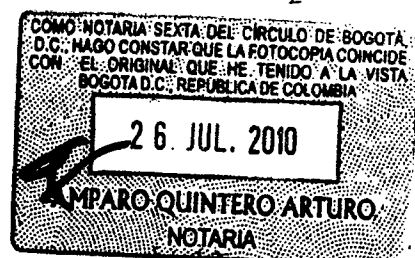
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40356
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



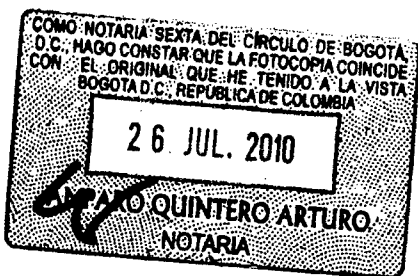
SECRETARIA
DE
RELACIONES
EXTERIORES

025547
Helena Uribe
COPIA FIDELITARMENTE EN EL
DOCUMENTO DE EMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 27 P 1:00

Jefe de Legaciones
BOGOTÁ D.C.



000 14



ATTESTATION NOTARIEE
Je soussigné, Maître Hervé POMMERY,
notaire :
CERTIFIÉ :

Que la signature qui précède de
Mme Josiane MERLIER est
authentique

Que la signataire exerce actuellement la
fonction de

Directeur, Administration Brevets

de la société

SANOFI AVENTIS

Société légalement constituée et existant
selon les lois de France

Domiciliée à

174 Avenue de France
75013 PARIS, (France)

Et que la signataire est dûment autorisée à
concéder le présent document.

Fait et signé à **PARIS**

Le **4 juin 2010**

Signature : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El infrascrito, Maître Hervé POMMERY,
Notario :

CERTIFICA :

Que la Firma que antecede de
Sra. Josiane MERLIER es auténtica

Que el signatario desempeña actualmente
el cargo de

Directeur, Administration Brevets

de la compañía

SANOFI AVENTIS

Sociedad que actualmente existe y está
organizada de acuerdo a las leyes de
FRANCIA

Que la dirección de dicha compañía es

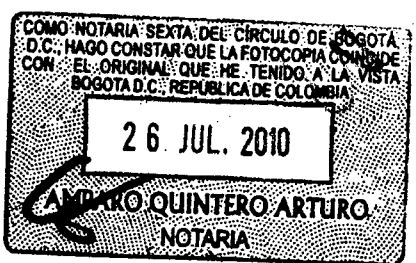
174 Avenue de France
75013 PARIS, (Francia)

Y que el signatario tiene facultad para
otorgar este documento.

Dado y firmado en **PARIS**

El **4 junio de 2010**

Firma : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE



15

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

EL INFRASCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO:, CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMENTE EL CARGO DE **DIRECTOR, ADMINISTRACIÓN DE PATENTES**, DE LA SOCIEDAD **SANOFI AVENTIS**, SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO A LAS LEYES DE FRANCIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑÍA ES 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, (FRANCIA) Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

DADO Y FIRMADO: EN PARIS EL 7 DE JUNIO DE 2010

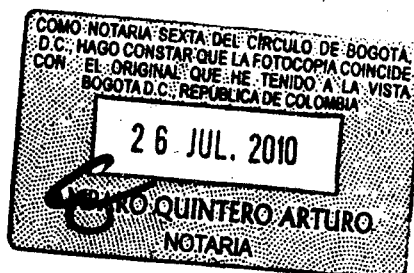
FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

HAY SELLO DEL NOTARIO

Helena



3



ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO HERVE POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

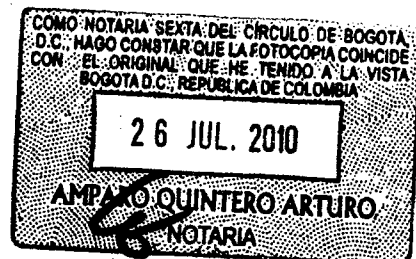
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40355**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE





AVENTIS, documento que está debidamente legalizado. --
Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**
domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de
su firma y manifestó que está conforme con el contenido
de esta escritura pública. -----

----- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por
el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita
Notaria quien en esta forma lo autoriza. -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860.00 -----

IVA: \$ 14.732.00 -----

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$3.570.00 -----

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$3.570.00 -----

RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009 -----

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las
hojas de papel notarial números: 7-700044-126454 7-700044-125990

EN BLANCO... EN BLANCO


ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51680061

TEL. 2112348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

T CAVELIER.Angelica.PE



ES FIEL EL Y SEGUNDA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3870 DE FECHA 26 DE JULIO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 12 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTAD.C. AGOSTO 04 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2009

POR LA NOTARIA SEXTA



JAIME VARGAS CHAMBO
NOTARIO ENCARGADO

19

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 septembre 2009 (24.09.2009)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/115666 A3

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/357 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/000129

(22) Date de dépôt international :
5 février 2009 (05.02.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0800618 6 février 2008 (06.02.2008) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 Avenue de France,
F-75013 Paris (FR). CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3,
rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).
UNIVERSITE MONTPELLIER II [FR/FR]; Case 403,
Place Eugène Bataillon, F-34095 Montpellier Cedex
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : FRAISSE,
Laurent [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR).
VIAL, Henri [FR/FR]; 3 rue Michel-Ange, F-75794
Paris Cedex 16 (FR). WEIN, Sharon Aurore [FR/FR]; 3
rue Michel-Ange, F-75794 PARIS cedex 16 (FR).

(74) Mandataire : RAULINE, Mathilde; Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

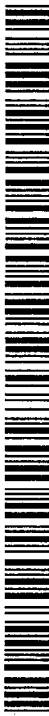
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues (règle 48.2.h))

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale :

23 décembre 2009



WO 2009/115666 A3

(54) Title : COMBINATION OF A BIS-THIAZOLIUM SALT OR A PRECURSOR THEREOF AND ARTEMISININ OR A
DERIVATIVE THEREOF FOR TREATING ACUTE MALARIA

(54) Titre : ASSOCIATION ENTRE UN SEL DE BIS-THIAZOLIUM OU L'UN DE SES PRECURSEURS ET
L'ARTÉMISININE OU L'UN DE SES DERIVES POUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME SEVERE

(57) Abstract : The invention relates to an association that comprises a salt of bis- thiazolium, a compound of the formula (VI) or
a precursor thereof, and artemisinin or a derivative thereof. The invention also relates to a pharmaceutical composition that
comprises at least one salt of bis- thiazolium, a compound of the formula (VI) or a precursor thereof, and artemisinin or a
derivative thereof. The invention further relates to the use of this combination for preparing a drug for treating or preventing acute
malaria. The invention ultimately relates to a kit for treating or preventing acute malaria.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet une association, qui comprend un sel de bis- thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un
de ses précurseurs, et l'artémisinine ou l'un de ses dérivés. L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique
comprenant au moins un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, et l'artémisinine ou l'un de ses
dérivés. L'invention a aussi pour objet l'utilisation d'une telle association pour la préparation d'un médicament destiné au
traitement ou à la prévention du paludisme sévère. L'invention a enfin pour objet un kit pour le traitement ou la prévention du
paludisme sévère.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 septembre 2009 (24.09.2009)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/115666 A2

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)

(74) Mandataire : **RAULINE, Mathilde**; Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/000129

(22) Date de dépôt international :
5 février 2009 (05.02.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0800618 6 février 2008 (06.02.2008) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 Avenue de France,
F-75013 Paris (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)** [FR/FR]; 3,
rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).
UNIVERSITE MONTPELLIER II [FR/FR]; Case 403,
Place Eugène Bataillon, F-34095 Montpellier Cedex
(FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **FRAISSE,**
Laurent [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR).
VIAL, Henri [FR/FR]; 3 rue Michel-Ange, F-75794
Paris Cedex 16 (FR). **WEIN, Sharon Aurore** [FR/FR]; 3
rue Michel-Ange, F-75794 PARIS cedex 16 (FR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

(54) Title : COMBINATION OF A BIS-THIAZOLIUM SALT OR A PRECURSOR THEREOF AND ARTEMISININ OR A
DERIVATIVE THEREOF FOR TREATING ACUTE MALARIA

(54) Titre : ASSOCIATION ENTRE UN SEL DE BIS-THIAZOLIUM OU L'UN DE SES PRECURSEURS ET
L'ARTÉMISININE OU L'UN DE SES DERIVES POUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME SEVERE

(57) Abstract : The invention relates to an association that comprises a salt of bis- thiazolium, a compound of the formula (VI) or
a precursor thereof, and artemisinin or a derivative thereof. The invention also relates to a pharmaceutical composition that
comprises at least one salt of bis- thiazolium, a compound of the formula (VI) or a precursor thereof, and artemisinin or a
derivative thereof. The invention further relates to the use of this combination for preparing a drug for treating or preventing acute
malaria. The invention ultimately relates to a kit for treating or preventing acute malaria.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet une association, qui comprend un sel de bis- thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un
de ses précurseurs, et l'artémisinine ou l'un de ses dérivés. L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique
comprenant au moins un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, et l'artémisinine ou l'un de ses
dérivés. L'invention a aussi pour objet l'utilisation d'une telle association pour la préparation d'un médicament destiné au
traitement ou à la prévention du paludisme sévère. L'invention a enfin pour objet un kit pour le traitement ou la prévention du
paludisme sévère.



WO 2009/115666 A2

ASSOCIATION ENTRE UN SEL DE BIS-THIAZOLIUM OU L'UN DE SES
PRECURSEURS ET L'ARTÉMISININE OU L'UN DE SES DERIVES POUR LE
TRAITEMENT DU PALUDISME SEVERE

5 La présente invention se rapporte à une nouvelle association de principes actifs antipaludiques, à savoir un sel de bis-thiazolium ou l'un de ses précurseurs et l'artémisinine ou ses dérivés, ainsi qu'à une composition pharmaceutique comprenant une telle association, utile pour le traitement et/ou la prévention du paludisme.

10 Le paludisme est l'une des premières causes infectieuses de mortalité au monde et touche annuellement plus de 500 millions de personnes, parmi lesquelles 1,5 à 3 millions décèdent chaque année. Ce fléau touche principalement l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud-Est et l'Amérique Latine.

15 Quatre types de parasites du genre *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* et *P. ovale*), véhiculés par les moustiques Anophèles, propagent le paludisme. *Plasmodium falciparum*, largement répandu en Afrique, est le parasite le plus virulent et est responsable de la plupart des formes mortelles de la maladie.

20 La forte recrudescence de la maladie observée depuis quelques années est due à plusieurs facteurs, parmi lesquels la résistance de nombreuses souches de *Plasmodium falciparum* aux médicaments actuellement utilisés, tels que la chloroquine, la méfloquine, l'amodiaquine ou encore les antifoliques et antifoliniques tel que la pyriméthamine et la sulfadoxine.

25 Beaucoup d'individus atteints de paludisme présentent une infection aiguë, avec peu de signes physiques révélateurs à part une anémie légère et une augmentation de volume de la rate (splénomégalie). Les symptômes dépendent de la variété de paludisme. Néanmoins, les caractères cliniques généraux sont : malaise, hyperthermie (fièvre), céphalées, troubles digestifs tels que nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales, diarrhée, asthénie, douleurs des muscles, arthralgies (douleurs des
30 articulations) et ictère, notamment.

 Le traitement s'effectue en général par l'administration de chloroquine (ou de chlorhydrate basique de quinine en cas de résistance à la chloroquine) jusqu'à obtention d'une amélioration et disparition des parasites dans le sang (entre 3 et 5 jours habituellement). Le patient prend généralement ensuite un médicament unique constitué
35 de 1,5 grammes de sulfadoxine et de 75 mg de pyriméthamine.

 D'autres traitements à base d'anti-foliques et d'anti-foliniques, ou encore à base de malarone, sont également utilisés.

Le paludisme sévère à *Plasmodium falciparum* est un paludisme cérébral associant une élévation importante de la température (40°C) et un coma de mauvais pronostic malgré le traitement et pour lequel la mortalité s'élève parfois à 20 % chez les adultes et 15 % chez les enfants. L'apparition d'un paludisme sévère est soit progressive
5 soit brutale. Il débute après des convulsions instantanées et passagères d'un ou plusieurs muscles, suivies de décontractions. Elles sont localisées ou généralisées à l'ensemble du corps. Cette variété de paludisme s'accompagne d'un nystagmus (tressautement des yeux dans le plan horizontal de façon incessante), quelquefois d'une raideur du cou et d'une perturbation des réflexes. Le paludisme sévère peut
10 s'accompagner également d'hémorragies de la rétine, d'hypoglycémie, d'œdèmes pulmonaires, d'atteinte des reins, d'anémie, et/ou d'hématémèse (rejet de sang provenant des organes lésés et qui est dégluti, puis réapparaît sous forme d'une hémorragie accompagnant le vomissement).

Dans le cas de *Plasmodium falciparum* causant un paludisme compliqué ou
15 paludisme cérébral ainsi que les autres manifestations sévères, il s'agit d'urgence médicale quand 1 % des hématies (globules rouges) ou plus sont parasités chez un sujet qui n'est pas encore immunisé contre cette maladie.

Le traitement dans le cas du paludisme sévère a pour priorité de faire baisser de manière massive et rapide (dans les 24 à 48 heures suivant la prise en charge) la
20 parasitémie pour écarter le pronostic létal. Une fois la parasitémie maîtrisée et le pronostic vital confirmé, un traitement anti-paludique plus classique, tel que chloroquine ou chlorhydrate basique de quinine par exemple, peut être administré.

Le traitement du paludisme sévère est difficilement administrable par voie orale ou rectale, les patients étant souvent atteints de vomissements accompagnés de
25 diarrhées importantes.

Isolée en 1972 de la plante *Artemisia annua* (qinghaosu), utilisée depuis des siècles en Chine, l'artémisinine présente une puissante activité antipaludique. Des dérivés aux propriétés pharmacologiques améliorées, tels que l'artémether, l'artéether et
30 l'artésunate sont aussi commercialisés.

L'artémisinine et ses dérivés, en particulier l'artésunate, font aujourd'hui partie des principes actifs les plus efficaces contre *Plasmodium falciparum*. Cependant, ces composés conduisent difficilement à des guérisons complètes et on note de nombreuses recrudescences. L'utilisation d'artésimine ou de ses dérivés en monothérapie pourrait
35 donc être un facteur causal de sélection de souches parasitaires résistantes.

La communauté scientifique préconise maintenant l'utilisation d'associations de principes actifs, et en particulier d'associations de l'artémisine ou de ses dérivés avec

d'autres principes actifs antipaludiques. Ces polythérapies, nommées ACT (Artemisinin-based Combination Therapies), sont recommandées depuis 2002 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elles offrent de multiples avantages : amélioration de l'efficacité thérapeutique sur les souches résistantes, protection mutuelle des deux principes actifs contre l'apparition de résistance, réduction de la transmission de la maladie et de la propagation des résistances.

Plusieurs associations de ce type sont connues.

L'association entre l'artéméther et la luméfantrine, commercialisée sous la dénomination Coartem®, a par exemple été proposée, ainsi que l'association entre l'artésunate et l'amodiaquine (Arsucam®).

L'association de la ferroquine avec un dérivé d'artémisinine est décrite dans le document WO 2006/111647.

Cependant, l'effet bénéfique des polythérapies ACT n'est ni évident ni prévisible. Par exemple, il est exposé dans la publication de C. Snyder et al., Experimental Parasitology 115 (2007), 296-300, que l'association de la pipéraquline avec le composé OZ277 semble plus prometteuse que l'association de la pipéraquline avec un dérivé d'artémisinine tel que l'arthéméther.

De même, l'association entre la chloroquine et l'artésunate n'atteint pas des niveaux d'efficacité satisfaisants (Am. J. Trop. Med. Hyg., 2003, 69(1), 19-25 et Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2003, 97, 429-433) et peut conduire à la sélection de souches résistantes, notamment à la chloroquine.

Ainsi, même si la stratégie ACT est recommandée par l'OMS, la recherche de nouvelles associations de principes actifs antipaludiques n'en est pas pour autant évidente et doit être poursuivie.

25

La présente invention concerne une association entre un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs tels que définis ci-dessous, et l'artémisine ou l'un de ses dérivés. Parmi les dérivés de l'artémisinine utiles dans la présente invention on peut par exemple citer l'artésunate, l'artéméther, l'artééther, l'hydroartémisinine ou la dihydroartémisinine.

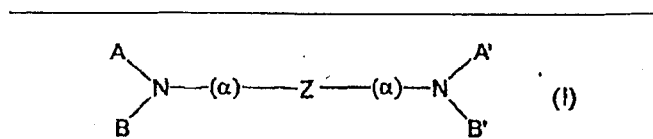
30

Une telle association montre une synergie intéressante et non prévisible et, par conséquent, est utile pour la prévention et/ou le traitement du paludisme, en particulier du paludisme sévère.

Les composés de formule (VI), ainsi que ses précurseurs au sens de la présente invention, sont décrits dans le brevet publié sous le numéro EP 1 196 371. Les précurseurs des sels de bis-thiazolium de formule (VI) au sens de la présente invention répondent aux formules (I), (II), (III), (IV) et (V) de EP 1 196 371. Ce brevet décrit en effet des précurseurs de drogues à effet anti-paludique, caractérisés en ce qu'il s'agit de

35

produits capables de générer des sels de bis-ammonium quaternaire et qu'ils répondent à la formule générale (I) :

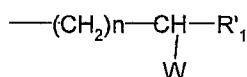


5

dans laquelle

- A et A' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent :

. soit, respectivement, un groupe A₁ et A'₁ de formule :



10

où n est un entier de 2 à 4 ; R'₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 atomes de carbone, ou aryloxy (notamment phénoxy) ;

15 et W représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe nucléofuge, comme le radical tosylé CH₃-C₆H₄-SO₃, mésityle CH₃-SO₃, CF₃-SO₃, NO₂-C₆H₄-SO₃,

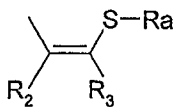
. soit un groupe A₂ qui représente un radical formyle -CHO, ou acétyle -CO-CH₃,

20 - B et B' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent :

. soit respectivement les groupes B₁ et B'₁, si A et A' représentent respectivement A₁ et A'₁, B₁ et B'₁ représentant un groupe R₁ qui présente la même définition que R'₁ ci-dessus, mais ne peut pas être un atome d'hydrogène,

25

. soit respectivement les groupes B₂ et B'₂, si A et A' représentent A₂, B₂ ou B'₂ étant le groupe R₁ tel que défini ci-dessus, ou un groupement de formule :



30

dans lequel -Ra représente un groupe RS- ou RCO-, où R est un radical alkyle en C1 à C6, notamment de C1 à C5, linéaire, ramifié, ou cyclique, le cas échéant substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy, alkoxy ou aryloxy, ou un groupe amino et/ou un groupe -COOH ou COOM, où M est un alkyle en C1 à C3 ; un radical phényle ou benzyle, dans

lequel le radical phényle est le cas échéant substitué par au moins un radical alkyle ou alcoxy en C1 à C5, ceux-ci étant éventuellement substitués par un groupe amino, ou par un hétérocycle azoté ou oxygéné, un groupe -COOH ou -COOM ; ou un groupe -CH₂-hétérocycle, à 5 ou 6 éléments, azoté et/ou oxygéné ;

5

R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, ou un groupe -CH₂-COO-alkyl(C1 à C5);

et R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par -OH, un groupement phosphate, un radical alcoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy; ou un groupe alkyl (ou aryl)carbonyloxy ;

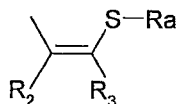
ou encore R₂ et R₃ forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ; R et R₃ peuvent être reliés pour former un cycle à 5 à 7 atomes (carbone, oxygène, soufre)

15

- α représente :

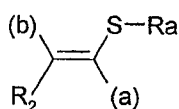
. soit une simple liaison, lorsque A et A' représentent A1 et A'1 : ou lorsque A et A' représentent A₂, c'est-à-dire un groupe -CHO ou -COCH₃, et B₂ et B'₂ représentent :

20



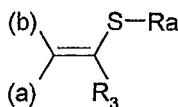
. soit, lorsque A et A' représentent A₂ et B₂ et B'₂ représentent R₁, un groupement de formule :

25



ou un groupement de formule :

30



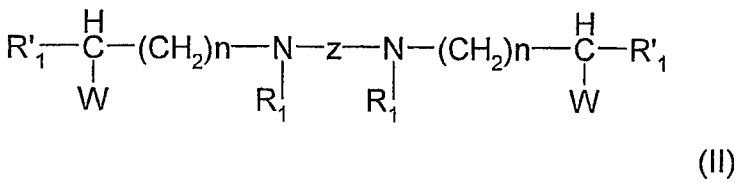
dans lesquels (a) représente une liaison vers Z et (b) une liaison vers l'atome d'azote,

- Z représente un radical alkyle en C6 à C21, notamment de C12 ou C13 à C21, le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs

35

hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés, sous réserve que R₁' ne représente pas H ou un radical alkyle en C1 ou C2, lorsque n = 3 ou 4, R₁ représente un radical alkyle en C1 à C4 et Z représente un radical alkyle en C6 à C10.

5 EP 1 196 371 décrit également un sous groupe de composés précurseurs tels que précédemment décrits, répondant à la formule générale (II) :



dans laquelle R₁, R₁', W, n et Z sont tels que définis précédemment.

10

EP 1 196 371 décrit aussi un autre sous groupe de composés précurseurs, constitué par les précurseurs tels que précédemment décrits, pour lesquels Z représente un radical alkyle de C13 à C21.

15

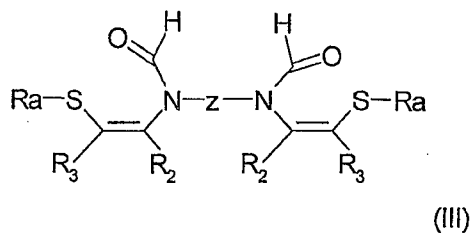
EP 1 196 371 décrit également un sous groupe de composés précurseurs, constitué par les précurseurs tels que décrits dans le sous-groupe précédent, pour lesquels Z représente un groupe -(CH₂)₁₆ -.

EP 1 196 371 décrit en particulier les précurseurs choisis parmi le dichlorhydrate du N, N'-diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine, ou le dichlorhydrate du N, N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine.

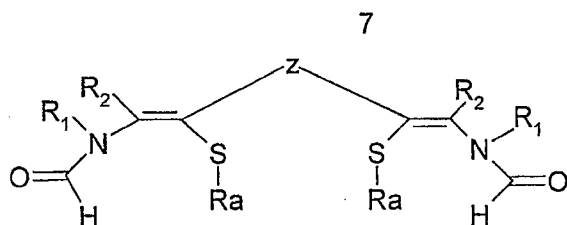
20

EP 1 196 371 décrit en outre un groupe de précurseurs, répondant à la formule générale (III) :

25

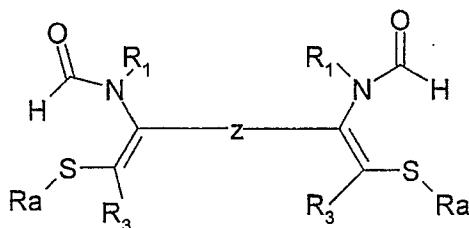


ou à la formule générale (IV) :



(IV)

ou à la formule générale (V) :



(V)

5

dans laquelle Ra, R₁, R₂, R₃ et Z sont tels que définis précédemment.

EP 1 196 371 décrit en particulier des composés précurseurs de formule (III), (IV) et (V)

10 tels que décrit précédemment choisis parmi :

- N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane (TE4c),

- N,N'-diformyl-N,N'-di [1-méthyl-2-S-(p-diéthylaminométhylphényl-carboxy)thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane (TE4f),

15 - N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-morpholino-méthylphényl carboxy)-thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TE4g),

- N,N'-diformyl-N,N'-di [1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 16- diamino hexadécane (TE8),

- N, N'-diformyl-N, N'-di[1(2-oxo-4,5-dihydro-1,3-oxathian-4-ylidène) éthyl]1,12-

20 diaminododécane (TE3) ;

ou encore parmi :

- N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-tétrahydrofurfuryl-méthyl-di thio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3a),

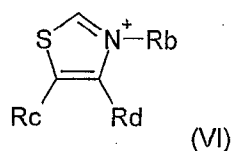
25 - N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyl-dithio-4- hydroxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane (TS3b),

- N,N'-diformyl-N,N'- -di[1-méthyl-2-benzyl-dithio- 4-hydroxybut-1- ényl]-1, 12 diaminododécane (TS3c),

- N,N'-diformyl-N,N' -di[1-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)dithio- 4-hydroxybut-1- ényl]-1, 12-diaminododécane (TS3d),
 - N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane (TS3d), et
 - 5 - N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-éthényl] -1,12-diaminododécane (TS6b),
- ou bien :
- 2,17-(N,N'-diformyl- N,N'-diméthyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca- 2,16-diène (TE9),
 - 10 - 2,17-(N,N'-diformyl- N,N'-dibenzyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl- 6,13-dioxaoctadéca- 2,16- diène (TE10),
 - 3,18 (N,N'- diformyl- N,N'-diméthyldiamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate d'éthyle (TE12),
 - 3,18-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate
 - 15 d'éthyle (TE13),
- ou enfin :
- le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-1,16-S-thiobenzoyl-hexadéca-1,15-diène (TE15),
 - 20 - le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-1,16-S-thio-benzoyl-hexadéca-1,15-diène (TE16).

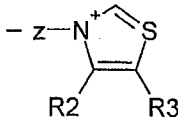
EP 1 196 371 décrit de plus des dérivés cyclisés générés à partir des précurseurs de sels de thiazolium, présentant une bonne activité anti-paludique et répondant à la

25 formule générale (VI) :



dans laquelle

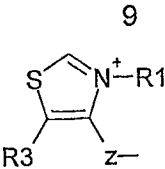
. Rb représente R₁ ou T, T représentant le groupe de formule :



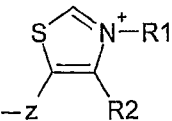
30

sous réserve que Z ne représente pas un radical alkyle en C6 à C8, lorsque Rc, Rd, R₂ et R₃ représentent un radical méthyle, ou lorsque Rc et Rd d'une part, et R₂ et R₃ d'autre part, forment ensemble des cycles aromatiques à 6 atomes de carbone,

. Rd représente R₂ ou P, P représentant le groupe de formule :



. Rc représente R₃ ou U, U représentant le groupe de formule



5

R₁, R₂, R₃ et Z étant tels que définis plus haut,
étant entendu que R_b = T, si R_c = R₃ et R_d = R₂ ; R_d = P, si R_c = R₃ et R_b = R₁ ; et R_c =
U, si R_b = R₁, et R_d = R₂.

10

Selon la présente invention, les composés de formule (VI) peuvent être sous forme de
base libre, de sel, d'hydrate ou de solvat.

En particulier, EP 1 196 371 cite parmi les dérivés cyclisés décrits ci-dessus, les dérivés
choisis parmi :

15

- dibromure de 1,12- dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium] (T3) ;
- diiodure de 1,12-dodécaméthylène bis[4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl)thiazolium] (T4) ;
- diiodure de 1,12-dodécaméthylènebis(4-méthylthiazolium) (T6) ;
- diiodure de 1,16-hexadécaméthylènebis[4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl)thiazolium] (T8) ;
- 20 - diiodure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1,4-diméthyl)thiazolium] (T9) ;
- dibromure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1-benzyl,4-méthyl)-thiazolium] (T10) ;
- Diiodure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium] (T12) ;
- Dibromure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium]
(T13) ;

25

- diiodure de dodécaméthylènebis[4-(1-méthyl)-thiazolium] (T15) ;
- dibromure de dodécaméthylènebis[4-(1-benzyl)-thiazolium] (T16).

EP 1 196 371 décrit enfin le procédé d'obtention des sels de bis-thiazolium et de ses
précurseurs cités précédemment, notamment la synthèse des composés de formule (VI)
30 tel que T3, T4, T6, T8, T9, T10, T12, T13, T15 et T16. En particulier, la synthèse de T3
est décrite en page 18 de EP 1 196 371. De même, l'activité antipaludique du composé
T3 est décrite dans le tableau 13, page 28 de ce même document.

35

Ainsi, l'invention concerne une association comprenant, en tant que principes
actifs, un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, tels

que décrit précédemment, et l'artémisinine ou l'un de ses dérivés.

Selon un second objet, l'invention concerne une association entre un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs tel que décrit
5 précédemment et l'artésunate.

Selon un troisième objet, l'invention concerne une association entre un sel bis-thiazolium, composé de formule (VI), choisi parmi :

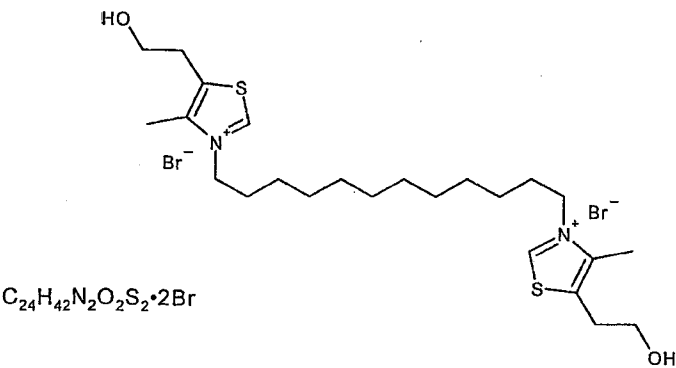
- dibromure de 1,12- dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium] (T3) ;
- 10 - diiodure de 1,12-dodécaméthylène bis[4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl)thiazolium] (T4) ;
- diiodure de 1,12-dodécaméthylènebis(4-méthylthiazolium) (T6) ;
- diiodure de 1,16-hexadécaméthylènebis[4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl)thiazolium] (T8) ;
- diiodure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1,4-diméthyl)thiazolium] (T9) ;
- dibromure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1-benzyl,4-méthyl)-thiazolium] (T10) ;
- 15 - Diiodure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium] (T12) ;
- Dibromure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium] (T13) ;
- diiodure de dodécaméthylènebis[4-(1-méthyl)-thiazolium] (T15) ;
- dibromure de dodécaméthylènebis[4-(1-benzyl)-thiazolium] (T16) ;
- 20 et l'artésunate.

Selon un quatrième objet, l'invention concerne une association entre un sel de bis-thiazolium de formule (VI), le dibromure de 1,12- dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium] (T3) et l'artésunate.

25 Dans ces objets, chacun des principes actifs est utilisé à une concentration reflétant leur puissance respective à guérir l'infection. Dans chacune des associations, les quantités respectives des composés sont fonction de ces doses actives.

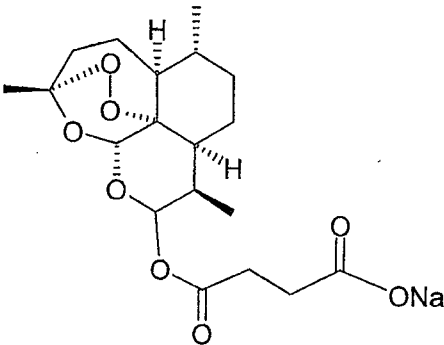
30 Le dibromure de 1,12- dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium] (T3) présent dans les associations selon l'invention a la structure qui suit :

11



L'artésunate présent dans les associations selon l'invention a pour formule :

5



L'invention a encore pour objet une composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif une association entre un sel bis-thiazolium de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, en particulier T3, et l'artémisinine ou l'un de ses dérivés, en particulier l'artésunate, telle que définie précédemment.

Une telle composition pharmaceutique contient des doses thérapeutiquement efficaces d'un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, et d'artémisinine ou de ses dérivés, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier. Les fourchettes de proportions de chacun des composés sont définies en fonctions de leur doses exerçant une activité antimalarique en monothérapie et reflètent leur puissance respective à guérir l'infection.

20

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse

25

(bolus ou perfusion), les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

Des voies d'administration envisagées sont les voies orale, rectale et parentérale,
5 en particulier la voie musculaire, intra rectale et intraveineuse, et notamment la perfusion.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par
10 exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol. Les suspensions peuvent également contenir, au besoin, des adjuvants anti-oxydants, ou les principes actifs selon l'invention peuvent être dilués dans des solutions appropriées telles que du glucose ou du NaCl pour être ultérieurement perfusés.

15 Par voie parentérale, et en particulier en perfusion, les doses journalières préférées en chacun des deux principes actifs de l'association selon l'invention sont comme indiquées plus haut :

- sel de bis-thiazolium de formule (VI), en particulier T3 : entre 0,01 et 3 mg/kg;
- artémisinine ou l'un de ses dérivés, en particulier artésunate : entre 1 et 5
20 mg/kg

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le
25 mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

L'association selon l'invention est destinée à être administrée pendant 1 à 4 jours consécutifs, en une ou plusieurs prises quotidiennes de chacun des deux principes actifs, de préférence 1 à 3 prises (orales ou rectales) ou bolus par jour. Ce temps de
30 traitement limité de préférence à 4 jours ou moins est particulièrement avantageux pour faire diminuer de manière massive et rapide la parasitémie et permettre au patient ayant éloigné son pronostic létal d'être ensuite traité contre le paludisme proprement dit. Ce traitement subséquent peut être effectué par une monothérapie par des dérivés d'artémisinine, par tout autre traitement connu du paludisme, mais également par une
35 administration de l'association selon l'invention.

Un exemple de dosage et de mode d'administration peut être de 2,4 mg/kg/jr d'artésunate et 1 mg/kg/jr de T3 durant les premières 24 heures de prise en charge du patient (J1) présentant un paludisme sévère, puis de 1,2 mg/kg/jr d'artésunate et 0,8 mg/kg/jr de T3 durant les 48 heures suivantes (J2 et J3), l'artésunate et le T3 étant

33

administrés par perfusion, dans une poche de perfusion unique à J1 et dans des poches de perfusion séparées à J2 et J3.

5 L'administration de chacun des deux principes actifs peut être effectuée de façon simultanée, ou bien séparée ou étalée dans le temps (administration séquentielle).

Lorsque l'administration est effectuée de façon simultanée, les deux principes actifs peuvent être réunis au sein d'une forme pharmaceutique unique (combinaison fixe), tel que dans un comprimé ou une gélule adaptés à l'administration orale, ou dans une même poche de perfusion, ou une formulation adaptée à la voie intrarectale.

10 Les deux principes actifs de l'association selon l'invention peuvent également, que leur administration soit simultanée ou non, être présents dans des formes pharmaceutiques distinctes. A cet effet, les associations selon l'invention peuvent se présenter sous forme de kit comprenant, d'une part, le composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, en particulier T3 ou un sel, hydrate ou solvant, et, d'autre part, 15 l'artémisinine ou l'un de ses dérivés, en particulier l'artésunate, ledit composé de formule (VI) tel que T3 et l'artésunate, étant dans des compartiments distincts et étant destinés à être administrés de façon simultanée, séparée ou étalée dans le temps (administration séquentielle).

20 A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration de T3 sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

	T3	6 mg
	Mannitol	224 mg
	Croscarmellose sodique	6 mg
25	Amidon de maïs	15 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2 mg
	Stéarate de magnésium	3 mg

30 Egalement, à titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'artésunate sous forme de comprimé peut comprendre 50 ou 100 mg d'artésunate et des excipients usuels, par exemple du lactose, du croscarmellose, de la silice colloïdale anhydre, de la cellulose microcristalline et du stéarate de magnésium.

Egalement, à titre d'exemple, une forme unitaire d'administration comprenant une combinaison d'artésunate et de T3 peut comprendre 1,5 mg de T3 et 50 mg 35 d'artésunate, ainsi que des excipients usuels tels que ceux cités ci-dessus, la dose quotidienne pour un adulte étant atteinte en 4 prises d'un comprimé ou en une prise de 4 comprimés.

Les mêmes dosages de T3, d'artésunate, ou de combinaison T3 et artésunate sont utilisés pour les formes unitaires d'administration par voie rectale, avec les excipients connus de l'homme du métier.

- 5 Pour un mode d'administration par injection parentérale, une forme unitaire d'administration de T3 peut comprendre 1 mg de T3 dans une ampoule, par exemple, ainsi que des excipients usuels bien connus de l'homme du métier tels que le glycérol et un tampon phosphate, l'ampoule étant prévue pour 10 kg de poids corporel.
- 10 Egalement, à titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'artésunate et de T3 dans une ampoule peut comprendre 24 mg d'artésunate et 1 mg de T3, ainsi que des excipients usuels tels que ceux cités ci-dessus, l'ampoule étant administrée à raison d'une ampoule par 10 kg de poids corporel
- 15 La présente invention a également pour objet une méthode de traitement et/ou de prévention du paludisme qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose thérapeutique efficace d'au moins un sel de thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, en particulier T3, et d'une dose thérapeutique efficace d'artémisinine ou de l'un de ses dérivés, en particulier l'artésunate, lesdites doses étant administrées de
- 20 façon simultanée ou bien séquentielle audit patient, comme cela est décrit précédemment.

La présente invention concerne également une méthode telle que définie précédemment, de traitement et/ou de prévention du paludisme, en particulier du

25 paludisme sévère.

L'invention a encore pour objet une utilisation d'une association comprenant en tant que principes actifs, un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, tels que décrit précédemment, et l'artémisinine ou l'un de ses dérivés, en

30 particulier l'artésunate, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention du paludisme, en particulier du paludisme sévère.

L'invention a enfin pour objet

- un kit pour le traitement ou la prévention du paludisme comprenant, d'une
- 35 part, au moins un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, et, d'autre part, au moins l'artémisinine ou l'un de ses dérivés, en particulier l'artésunate, ledit composé de formule (VI) / précurseur et l'artémisinine / dérivé étant dans des compartiments ou poches de perfusion distincts et étant destinés à être administrés de façon simultanée ou séquentielle, et

– un kit tel que défini précédemment, caractérisé en ce qu'il comprend, d'une part, au moins le dibromure de 1,12- dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium], et, d'autre part, au moins l'artésunate.

- 5 L'association selon l'invention a fait l'objet de tests pharmacologiques et biochimiques *in vivo* chez la souris infectée par un plasmodium de type *Plasmodium falciparum* (souche *Plasmodium vinckei petteri*), permettant de mettre en évidence son efficacité et l'effet synergique qu'elle procure, pour le traitement du paludisme.

10

Mesure *in vivo* de l'activité anti-paludisme chez la souris infectée par *Plasmodium vinckei petteri*, de l'association du dibromure de 1,12- dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium] (T3) avec l'artésunate

- 15 Définitions des termes utilisés dans ce test :

- ED₅₀ = Dose en mg/kg/jour qui entraîne une diminution de 50% de la parasitémie, observée chez les souris infectées,
- ED₉₀ = Dose en mg/kg/jour qui entraîne une diminution de 90% de la parasitémie, observée chez les souris infectées,
- 20 - ip = administration intra-péritonéale,
- iv = administration intra-veineuse,
- ir = administration intra-rectale.

1. Description du test *in vivo* utilisé

25

-Infection des souris

- Au jour 0 (J0), on inocule à des souris femelles de type « Swiss » (OF1, 22-26g), (Charles River Laboratories France, 59 rue de la Paix, 76410 Saint-Aubin-les-Elbeuf), par voie iv dans la veine caudale, 10⁸ érythrocytes parasités suspendus dans 200 µl de NaCl (0,9%). Les parasites utilisés sont de type *Plasmodium vinckei petteri* (souche 279 BY, fournie par le Dr. I Landau, Paris, France).

Les souris sont au préalable, acclimatées pendant deux semaines. Elles sont nourries et boivent *ad libitum*.

- L'injection de 10⁸ érythrocytes parasités conduit, au jour 1 (J1) à un taux de parasitémie compris entre 5% et 10% (7,2% ± 0,2%). La souche *Plasmodium vinckei petteri* est maintenue par infection hebdomadaire chez la souris par 10⁷ à 10⁸ érythrocytes parasités suspendus dans un tampon phosphate salin (0,9%)(infection par voie intra-péritonéale).

- Préparation des solutions de T3 et d'artésunate

Les produits sont dissous dans un tampon phosphate 0,3M (pH = 8,1) La concentration finale de la solution de T3 est comprise entre 40 et 200 mg/l selon la dose, La concentration finale de la solution d'artésunate est comprise entre 100 et 500 mg/l selon

5 la dose

Les produits sont administrés par voie ip. Le volume d'administration est de l'ordre de 100µl, mais dépend du poids de la souris.

-Traitements

10 Les souris sont traitées une fois par jour pendant 4 jours aux jours J1, J2, J3 et J4 (Peters, W., J. H. Portus, and B. L. Robinson. 1975. The chemotherapy of rodent malaria. XXII. The value of drug-resistant strains of P. berghei in screening for blood schizonticidal activity. Ann. Trop. Med. Parasitol. 69:155-171 ; and: Ancelin ML, Calas M., Bonhoure A., Herbute S. and Vial H., In vivo antimalarial activity of mono and bis
15 quaternary ammonium salts interfering with Plasmodium phospholipid metabolism. Antimicrob. Agents Chemother., 2003, 47, 2598-2605). Quatre souris sont utilisées par dose.

On administre à l'animal, par voie ip, selon le cas, du T3, de l'artésunate ou du mélange des deux principes actifs solubilisés.

20

Mesure de la parasitémie

Au 5^{ème} jour, quelques gouttes de sang sont prélevées à la queue de la souris afin de déterminer la parasitémie par FACS (Fluorescence-activated cell sorter) et de réaliser un frottis sanguin. La parasitémie est d'abord déterminée par FACS sur 20000 cellules.

25 Les globules rouges prélevés pour le FACS sont fixés au glutaraldéhyde puis marqués avec un fluorochrome (YOYO1®) qui marque l'ADN et donc uniquement les cellules parasitées (Barkan, D., Ginsburg, H., and Golenser, J. 2000. Optimisation of flow cytometric measurement of parasitemia in plasmodium-infected mice. Int. J. Parasitol. 30 : 649-653). Les parasitémies inférieures à 15% sont ensuite recomptée sur frottis. Les
30 frottis sont fixés au méthanol puis colorés au Giemsa. On compte au microscope le nombre de cellules sanguines parasitées. La parasitémie est exprimée en pourcentage d'érythrocytes infectés présents dans le prélèvement sur un échantillon de 2000 cellules. Les ED₅₀ et ED₉₀ sont déterminées à J5. La parasitémie est déterminée du 1^{er} au 10^{ème} jour de traitement, puis aux 15^{ème}, 22^{ème} et 47^{ème} jours.

35 Les souris pour lesquelles le frottis à J5 ne révèle aucune trace de parasites seront contrôlées à nouveau pendant au moins 1 mois après la fin du traitement, afin de détecter une possible recrudescence des parasites. La dose curative est la dose en produit qui assure la survie de l'ensemble du lot d'animaux traité après un mois

Détermination des ED₅₀

Le 0% d'inhibition correspond à la moyenne des parasitémi-
es observées chez les souris infectées non traitées. Le 100% d'inhibition correspond à une parasitémie très
5 faible ou nulle, inférieure à 0,01%. Les ED₅₀ sont déterminés par interpolation linéaire de
la courbe dose réponse représentée en logarithme des concentrations.

2. Mesure de l'activité anti-paludique du T3 et de l'artésunate sur une
10 souche de parasite *Plasmodium vinckei petteri* in vivo

Afin de mettre en évidence un effet synergique entre les deux composés il est important
de connaître leur activité lorsqu'ils sont administrés seuls, afin de les associer à des
doses proches de leur ED₅₀. Le cas de leur administration par voie parentérale
15 correspond à la situation clinique du paludisme sévère. Dans ce cas il est important de
faire chuter rapidement la parasitémie au cours des premiers jours de traitement. Aux
doses testées l'artésunate administré seul ne fait pas chuter la parasitémie le premier
jour ainsi que les jours suivants (figure 1). T3 fait chuter efficacement la parasitémie après
4 jours de traitement à la dose de 1mg/kg/j mais n'empêche pas une montée de la
20 parasitémie après le premier jour de traitement (figure2).

Les ED₅₀ obtenues sont présentées dans le tableau I qui suit :

Tableau I

	ED ₅₀ (mg/kg/jour)
T3	0, 55
artésunate	> 2,5

25 Plus l'ED₅₀ est faible, meilleure est l'activité. Ainsi, T3 seul montre une meilleure activité
sur la parasitémie (0,55 mg/kg/jour) que l'artésunate seul (>2,5 mg/kg/jour). De plus T3
seul, à une dose de 0,5 mg/kg/jour, permet une guérison totale après un mois (résultats
non montrés) alors que l'artésunate seul, à une dose de 2,5 mg/kg/jour, ne le permet
30 pas.

3. Mesure de l'activité anti-paludisme de l'association T3/artésunate sur une
souche de parasite *Plasmodium vinckei petteri* in vivo

35

Pour cette étude en association, on a choisi la dose de 2,5 mg/kg/j d'artésunate

(légèrement inférieure mais proche de L'ED 50), la dose de 0,5 mg/kg/j étant totalement inactive sur la parasitémie à 4 jours. T3 a été évalué en association à une dose inférieure, proche et supérieure à l'ED₅₀, soit 0,2, 0,5 et 1 mg/kg/j

5 De façon surprenante, comme indiqué dans les figures 3, 4 et 5 l'association comprenant T3 (à toutes les doses précitées) avec de l'artésunate présent à une dose de 2,5 mg/kg/jour, permet de diminuer significativement le taux de parasitémie, par comparaison avec l'administration séparée de T3 seul ou d'artésunate seul. Notamment, il est important de constater que 24 h après la première administration (jour 2) et quelque
10 soit la dose de T3 administrée on observe une diminution de la parasitémie des souris alors qu'à ce temps les produits administrés individuellement sont inactifs. Le tableau II (et figures 3,4,5) fournit la moyenne des parasitémies relevées à ce jour 2 (4 animaux par dose). Il est à noter qu'il existe un effet statistiquement synergique 24 heures après la première administration (jour 2) pour le T3 à des doses de 0,2, 0,5 et 1 mg/kg en
15 association avec de l'artésunate à une dose de 2,5 mg/kg. Cet effet synergique très significatif après le premier jour de traitement est particulièrement important dans le cas du traitement du paludisme sévère, où le clinicien recherche justement une réduction massive et rapide de la parasitémie du patient afin d'éloigner le pronostique mortel.

20 **Tableau II**

Artesunate (mg/kg/j)	T3 (mg/kg/j)	parasitemie J1	parasitemie J2	parasitemie J5
0	0	7,20%	26,90%	death
2,5	0	7,00%	32,90%	58,20%
2,5	0,2	8,10%	5,70%	54,90%
2,5	0,5	8,30%	3,40%	15,10%
2,5	1	6,10%	5,10%	10,70%
0	0,2	6,60%	35,00%	55,20%
0	0,5	7,80%	34,00%	56,80%
0	1	7,20%	27,90%	19,40%

A partir de la dose en T3 de 0,5 mg/kg/jr associée à l'artésunate 2.5mg/kg/j la parasitémie est maintenue à sa valeur initiale avant traitement pendant toute la durée du
25 traitement alors que les administrations individuelles en produits ne le permettent pas (tableau II, figures 3,4,5).

Le composé T3 est responsable de l'effet majoritaire sur la cure totale des souris après un mois. La co-administration de l'artésunate à 2.5 mg/kg/jr n'améliore pas la dose curative obtenue avec T3 seul.

Le tableau III résume les résultats discutés ci-dessus.

5

Tableau III

		T3 (mg/kg/j)			
		0	0,2	0,5	1
Artesunate (mg/kg/j)	0		réduction de la croissance parasitaire dose dépendante de J3 à J5	réduction de la croissance parasitaire dose dépendante de J3 à J5, dose curative	
	2,5	réduction de la croissance parasitaire dose dépendante de J3 à J5	réduction de la parasitemie par rapport à J0, à J1	réduction de la parasitemie par rapport a J0 pendant toute la duree du traitement	

Ainsi, lorsque les 2 principes actifs sont administrés en combinaison, la
10 parasitémie diminue de façon significative pendant les 4 premiers jours de traitement.
L'effet est très nettement supérieur à des doses comparables, voire plus faibles que
celles déterminées pour l'administration de chacun des deux principes actifs pris
individuellement.

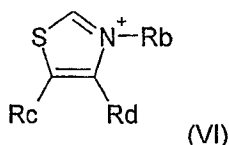
15 Notamment lorsque T3 est administré en association avec l'artésunate,
l'artésunate étant présent à une dose d'au moins 2,5 mg/kg/jour, un effet bénéfique est
observé sur la diminution de la parasitémie. On comprend donc que l'association des
deux principes actifs est particulièrement efficace dans une fenêtre définie par la dose
minimale de l'un des composés et le ratio de l'un des composés par rapport à l'autre, à
20 l'intérieur de cette fenêtre.

Les résultats obtenus *in vivo* chez la souris infectée par *P. vinckei petteri* prouvent
que l'association selon l'invention, de l'artémisinine ou l'un de ses dérivés (en particulier
l'artésunate) et d'un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI), en particulier T3 est
25 avantageuse pour le traitement du paludisme et notamment du paludisme sévère.

REVENDICATIONS

1. Association, comprenant en tant que principes actifs un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) :

5



dans laquelle

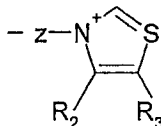
. Rb représente :

10

- un groupe R₁ représentant lui-même un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 atomes de carbone, ou aryloxy (notamment phénoxy),

15

- ou bien un groupe T, T représentant le groupe de formule :



dans lequel :

- R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, ou un groupe -CH₂-COO-alkyl(C1 à C5) ;

20

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par -OH, un groupement phosphate, un radical alkoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy; ou un groupe alkyl (ou aryl)carbonyloxy ;

25

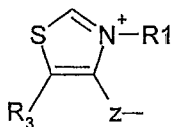
ou encore R₂ et R₃ forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ; R₂ et R₃ peuvent être reliés pour former un cycle ou un hétérocycle de 5 à 7 chaînons comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S,

- Z représente un radical alkyle en C6 à C21, notamment de C12 ou C13 à C21 le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés,

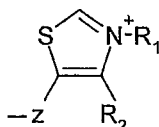
30

sous réserve que Z ne représente pas un radical alkyle en C6 à C8, lorsque R_c, R_d, R₂ et R₃ représentent un radical méthyle, ou lorsque R_c et R_d d'une part, et R₂ et R₃ d'autre part, forment ensemble des cycles aromatiques à 6 atomes de carbone,

- 5 . R_d représente R₂ tel que précédemment défini ou P, P représentant le groupe de formule :



- 10 . R_c représente R₃ tel que précédemment défini ou U, U représentant le groupe de formule :



- 15 étant entendu que R_b = T, si R_c = R₃ et R_d = R₂ ; R_d = P, si R_c = R₃ et R_b = R₁ ; et R_c = U, si R_b = R₁, et R_d = R₂, sous forme de base libre, de sel, d'hydrate ou de solvat,

ou l'un de ses précurseurs, et
l'artémisinine ou l'un de ses dérivés,
pour le traitement et/ou la prévention du paludisme sévère.

20

2. Association selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé d'artémisinine est choisi parmi l'artésunate, l'artéméter, l'artéether, l'hydroartémisinine ou la dihydroartémisinine.

- 25 3. Association selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le sel bis-thiazolium, composé de formule (VI) est choisi parmi :

- dibromure de 1,12- dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium] ;
- diiodure de 1,12-dodécaméthylène bis[4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl)thiazolium] ;
- diiodure de 1,12-dodécaméthylènebis(4-méthylthiazolium) ;
- 30 - diiodure de 1,16-hexadécaméthylènebis[4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl)thiazolium];
- diiodure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1,4-diméthyl)thiazolium] ;
- dibromure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1-benzyl,4-méthyl)-thiazolium] ;
- Diiodure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium] ;
- Dibromure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium] ;
- 35 - diiodure de dodécaméthylènebis[4-(1-méthyl)-thiazolium] ;

- dibromure de dodécaméthylènebis[4-(1-benzyl)-thiazolium].

4. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que chacun des principes actifs est destiné à être administré de façon simultanée ou
5 séquentielle.

5. Composition pharmaceutique comprenant des doses thérapeutiquement efficaces d'artémisinine ou de l'un de ses dérivés, et d'au moins un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI), ou l'un de ses précurseurs ainsi qu'au moins un excipient
10 pharmaceutiquement acceptable, pour le traitement et/ou la prévention du paludisme sévère.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que le sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) est le dibromure de 1,12-
15 dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium].

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 ou la revendication 6 caractérisée en ce que le dérivé d'artémisinine est l'artésunate.

20 8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce qu'elle est adaptée à l'administration orale, rectale ou injectable, et de préférence adaptée à l'injection intraveineuse, particulièrement sous forme de perfusion.

25 9. Utilisation d'une association selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention du paludisme sévère.

10. Kit pour le traitement ou la prévention du paludisme sévère comprenant, d'une part, au moins un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un de ses
30 précurseurs, et, d'autre part, au moins l'artémisinine ou l'un de ses dérivés, ledit composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs et l'artémisinine ou l'un de ses dérivés étant dans des compartiments distincts et étant destinés à être administrés de façon simultanée ou séquentielle.

35 11. Kit selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il comprend, d'une part, au moins le dibromure de 1,12- dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium], et d'autre part, au moins l'artésunate.

Figure 1 - Evolution de la parasitémie pendant et après 4 jour de traitement ip avec l'artésunate (AS)

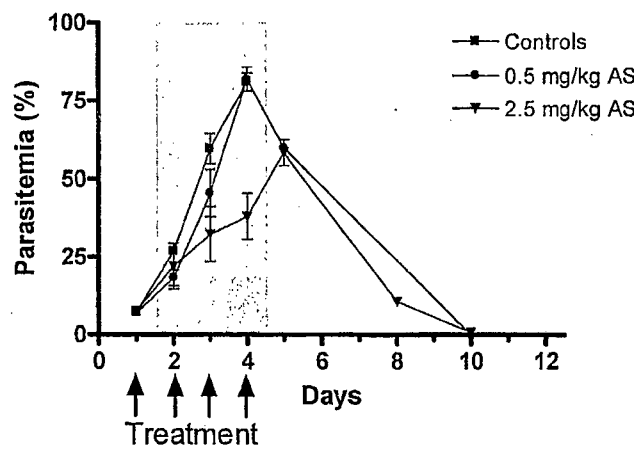


Figure 2 - Evolution de la parasitémie pendant et après 4 jour de traitement ip avec T3

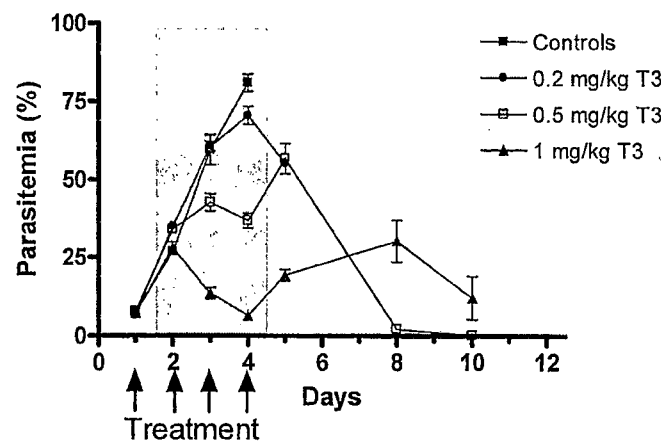


Figure 3 - Evolution de la parasitémie pendant et après 4 jour de traitement ip avec T3 0.2mg/kg/j et artésunate (AS) 2.5mg/kg/j

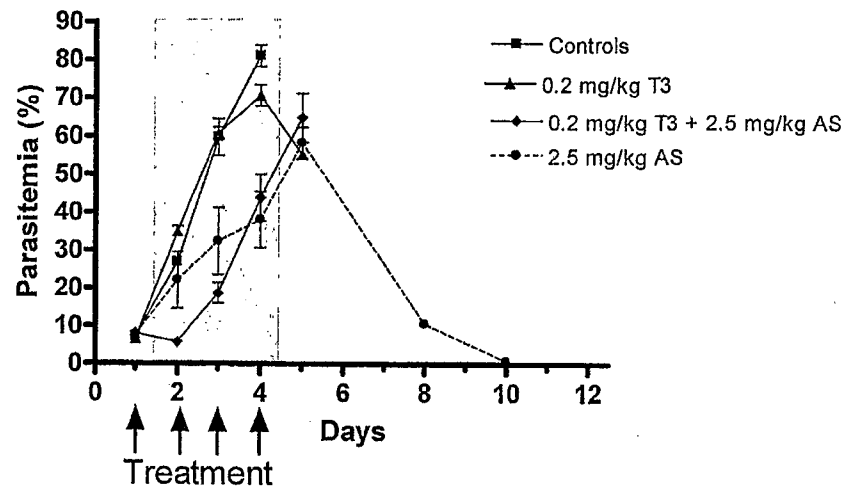
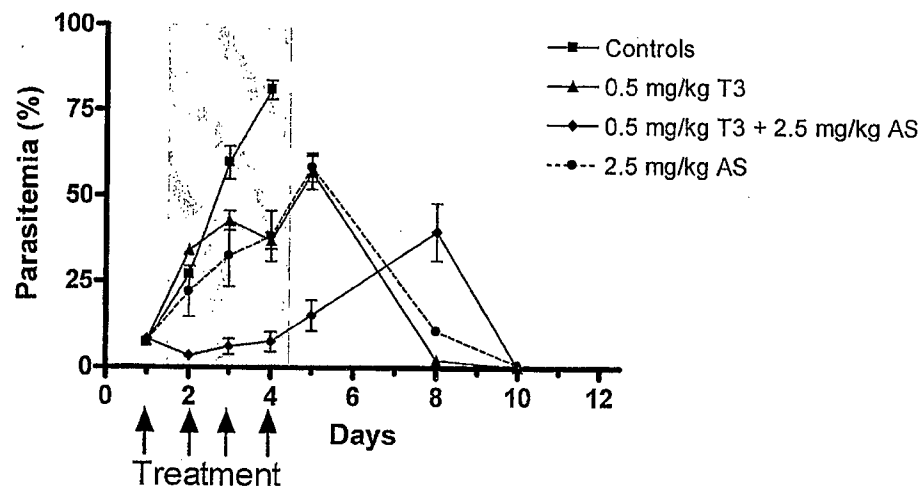
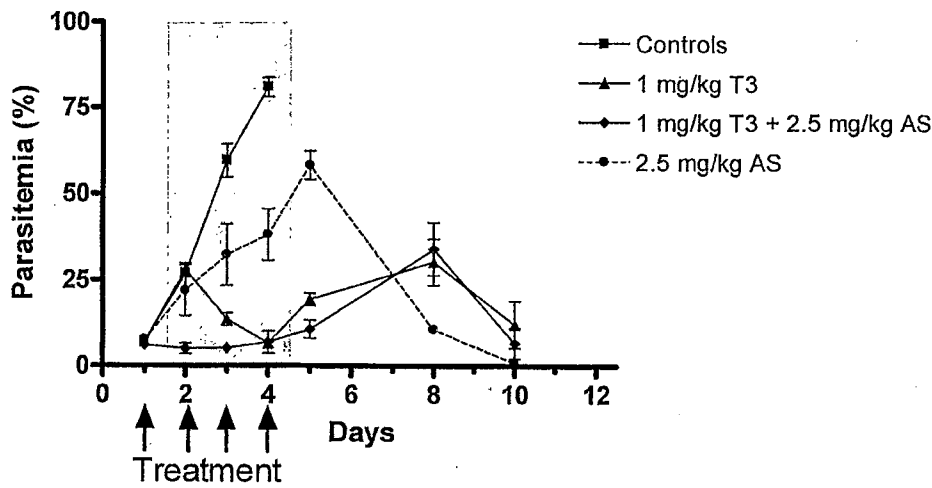


Figure4 - Evolution de la parasitémie pendant et après 4 jour de traitement ip avec T3 0.5mg/kg/j et artésunate (AS) 2.5mg/kg/j



45

Figure 5 - Evolution de la parasitémie pendant et après 4 jour de traitement ip avec T3 1mg/kg/j et artésunate (AS) 2.5mg/kg/j



ASOCIACIÓN ENTRE UNA SAL DE BIS-TIAZOLIO O UNO DE SUS PRECURSORES
Y ARTEMISININA O UNO DE SUS DERIVADOS
PARA EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO GRAVE

5 La presente invención se refiere a una nueva asociación de principios activos antipalúdicos, a saber: una sal de bis-tiazolio o uno de sus precursores y artemisinina o sus derivados, así como a una composición farmacéuticas que comprende dicha asociación, útil para el tratamiento y/o la prevención del paludismo.

 El paludismo es una de las primeras causas infecciosas de mortalidad en el
10 mundo y afecta anualmente a más de 500 millones de personas, entre la que de 1,5 a 3 millones mueren cada año. Esta plaga afecta principalmente al África subsahariana, al sudeste de Asia y a América latina.

 Cuatro tipos de parásitos del género *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* y *P. ovale*), transportados por los mosquitos anofeles, propagan el paludismo.
15 El *Plasmodium falciparum*, ampliamente extendido en África, es el parásito más virulento y es responsable de la mayoría de las formas mortales de la enfermedad.

 El fuerte recrudecimiento de la enfermedad observada desde hace algunos años es debido a diversos factores, entre los que se encuentra la resistencia de numerosas cepas de *Plasmodium falciparum* a los medicamentos actualmente
20 utilizados, tales como cloroquina, mefloquina, amodiaquina, o incluso los antifólicos y antifolínicos, tal como pirimetamina y sulfadoxina.

 Muchos de los individuos afectados de paludismo presentan una infección aguda, con pocos signos físicos relevantes aparte de una ligera anemia y un aumento de volumen del bazo (esplenomegalia). Los síntomas dependen de la variedad de
25 paludismo. Sin embargo, las características clínicas generales son: malestar, hipertermia (fiebre), cefaleas, trastornos digestivos, tales como náuseas, vómitos y/o dolores abdominales, diarrea, astenia, dolores musculares, artralgias (dolores de las articulaciones) e ictericia, principalmente.

 El tratamiento se efectúa en general por administración de cloroquina (o de
30 hidrocloruro básico de quinina en el caso de resistencia a la cloroquina) hasta la obtención de una mejoría y desaparición de los parásitos en la sangre (habitualmente entre 3 y 5 días). A continuación se le administra generalmente al paciente un medicamento único constituido por 1,5 gramos de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina.

35 Se utilizan igualmente otros tratamientos a base de anti-fólicos y anti-folínicos,

o incluso a base de malarona.

El paludismo grave causado por *Plasmodium falciparum* es un paludismo cerebral que asocia una importante elevación de la temperatura (40°C) y un coma de pronóstico malo a pesar del tratamiento y para el que la mortalidad se eleva a veces a 20 % en los adultos y a 15 % en los niños. La aparición de un paludismo grave es progresiva o súbita. Comienza por convulsiones instantáneas y pasajeras de uno o varios músculos, seguidas de descontracciones (relajaciones). Están localizadas o generalizadas en todo el cuerpo. Esta variedad de paludismo viene acompañada por nistagmo (oscilación espasmódica de los ojos en el plano horizontal de forma incesante), algunas veces de rigidez del cuello y de alteración de los reflejos. El paludismo grave puede ir igualmente acompañado de hemorragias de la retina, hipoglicemia, edemas pulmonares, dolencia de los riñones, anemia y/o hematemesis (rechazo de la sangre que proviene de los órganos lesionados y que es deglutida y luego reaparece en forma de hemorragia que acompaña al vómito).

En el caso de *Plasmodium falciparum* que causa un paludismo complicado o paludismo cerebral, así como otras manifestaciones graves, es una urgencia médica cuando 1 % de los hematíes (glóbulo rojos) o más son paratsitados por el parásito en un sujeto que no está inmunizado contra esta enfermedad.

El tratamiento en el caso de paludismo grave tiene como prioridad hacer bajar de forma masiva y rápida (en las 24 a 48 horas siguientes de su toma en consideración) la parasitemia para descartar el pronóstico letal. Una vez controlada la parasitemia y confirmado el pronóstico vital, puede administrarse un tratamiento anti-palúdico más clásico, tal como por ejemplo, cloroquina o hidrocloreuro básico de quinina.

El tratamiento de paludismo grave es difícilmente administrable por vía oral o rectal, estando con frecuencia los pacientes afectados de vómitos acompañados de diarreas importantes.

Aislada en 1972 de la planta *Artemisia annua* (qinghaosu), utilizada desde hace siglos en China, la artemisinina presenta una potente actividad antipalúdica. También se comercializan derivados con propiedades farmacológicas mejoradas, tales como arteméter, arteéter y artesunato.

La artemisinina y sus derivados, en particular artesunato, forman hoy día parte de los principios activos más eficaces contra *Plasmodium falciparum*. Sin embargo, estos compuestos difícilmente conducen a curaciones completas y se observan numerosas recidivas. La utilización de artemisinina o sus derivados en

monoterapia podría por consiguiente ser un factor causal de la selección de cepas parasitarias resistentes.

La comunidad científica preconiza ahora la utilización de asociaciones de principios activos, y en particular de asociaciones de artemisinina o sus derivados con
5 otros principios activos antipalúdicos. Estas politerapias, denominadas ACT (por la expresión inglesa *Artemisinin-based Combination Therapies*), son recomendadas desde 2002 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ofrecen múltiples ventajas: mejora de la eficacia terapéutica sobre las cepas resistentes, protección mutua de los dos principios activos contra la aparición de resistencia, reducción de la
10 transmisión de la enfermedad y de la propagación de las resistencias.

Se conocen varias asociaciones de este tipo.

Por ejemplo se ha propuesto la asociación entre arteméter y lumefantrina, comercializada con la denominación Coartem[®], así como la asociación entre artesunato y amodiaquina (Arsucam[®]).
15

La asociación de la ferroquina con un derivado de artemisinina está descrita en el documento WO 2006/111647.

Sin embargo, no es evidente ni previsible el efecto beneficioso de las politerapias ACT. Por ejemplo, en la publicación de C. Snyder y al., *Experimental Parasitology* 115 (2007), 296-300, se expone que la asociación de piperaquina con el
20 compuesto OZ277 parece más prometedora que la asociación de piperaquina con un derivado de artemisinina, tal como arteméter.

Igualmente, la asociación entre cloroquina y artesunato no alcanza los niveles de eficacia satisfactorios (*Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2003, 69(1), 19-25 y *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 97, 429-433) y puede
25 conducir a la selección de cepas resistentes, principalmente a la cloroquina.

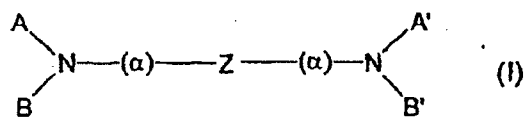
Así pues, incluso aunque la estrategia ACT es recomendada por la OMS, la búsqueda de nuevas asociaciones de principios activos antipalúdicos no es sin embargo evidente y debe continuarse.

La presente invención se refiere a una asociación entre una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, tales como los definidos a
30 continuación, y artemisinina o uno de sus derivados. Entre los derivados de artemisinina útiles en la presente invención se pueden citar, por ejemplo, artesunato, arteméter, arteéter, hidroartemisinina o dihidroartemisinina.

Dicha asociación muestra una sinergia interesante y no previsible y, en
35 consecuencia, es útil para la prevención y/o el tratamiento de paludismo, en particular

el paludismo grave.

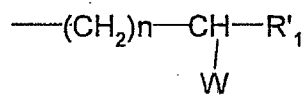
Los compuestos de fórmula (VI), así como sus precursores en el sentido de la presente invención, están descritos en la patente publicada con el número EP 1196371. Los precursores de las sales de bis-tiazolio de fórmula (VI) en el sentido de la presente invención responden a las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) de EP 1196371. Esta patente describe efectivamente precursores de fármacos con efecto anti-palúdico, caracterizados porque se trata de productos capaces de generar sales de bis-amonio cuaternario y que responden a la fórmula general (I):



10 en la que

- A y A' son idénticos o diferentes uno del otro y representan:

. bien, respectivamente, un grupo A₁ y A'₁ de fórmula:



donde n es un número entero de 2 a 4; R'₁ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C₁ a C₅, eventualmente sustituido con un radical arilo (principalmente un radical fenilo), un hidroxilo, un alcoxi, en el que el radical alquilo comprende de 1 a 5 átomos de carbono, o ariloxi (principalmente fenoxi);

y W representa un átomo de halógeno, elegido entre cloro, bromo o yodo, o un grupo nucleófilo, como el radical tosilo CH₃-C₆H₄-SO₃, mesitilo CH₃-SO₃, CF₃-SO₃, NO₂-

20 C₆H₄-SO₃,

. bien un grupo A₂ que representa un radical formilo -CHO, o acetilo -CO-CH₃,

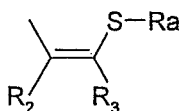
- B y B' son idénticos o diferentes uno del otro y representan:

25 . bien respectivamente los grupos B₁ y B'₁, si A y A' representan respectivamente A₁ y A'₁, B₁ y B'₁ representan un grupo R₁ que tiene la misma definición que R'₁ anterior, pero no puede ser un átomo de hidrógeno,

. bien respectivamente los grupos B₂ y B'₂, si A y A' representan A₂, B₂ o B'₂ siendo el grupo R₁ tal como se ha definido anteriormente, o un grupo de fórmula:

30

5



en la que -Ra representa un grupo RS- o RCO-, donde R es un radical alquilo de C₁ a C₆, principalmente de C₁ a C₅, lineal, ramificado o cíclico, si es necesario sustituido con uno o varios grupos hidroxil, alcoxi o ariloxi, o un grupo amino y/o un grupo -COOH o COOM, donde M es un alquilo de C₁ a C₃; un radical fenilo o bencilo, en el que el radical fenilo está, si es necesario, sustituido con al menos un radical alquilo o alcoxi de C₁ a C₅, estando estos eventualmente sustituidos con un grupo amino o con un heterociclo nitrogenado o oxigenado, un grupo -COOH o -COOM; o un grupo -CH₂-heterociclo, de 5 ó 6 elementos, nitrogenado y/u oxigenado;

10

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C₁ a C₅, o un grupo -CH₂-COO-alquilo(C₁ a C₅);

15

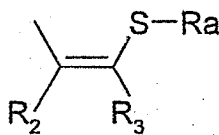
y R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alquénilo de C₁ a C₅, si es necesario sustituido con -OH, un grupo fosfato, un radical alcoxi, en el que el radical alquilo es de C₁ a C₃, o ariloxi; o un grupo alquil(o aril)-carboniloxi;

20

o incluso R₂ y R₃ forman juntos un ciclo de 5 ó 6 átomos de carbono; R y R₃ pueden estar unidos para formar un ciclo de 5 a 7 átomos (carbono, oxígeno, azufre)

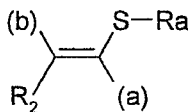
- α representa:

. bien un enlace sencillo, cuando A y A' representan A₁ y A'₁: o cuando A y A' representan A₂, es decir un grupo -CHO o -COCH₃, y B₂ y B'₂ representan:

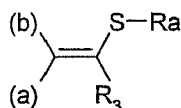


25

. bien, cuando A y A' representan A₂ y B₂ y B'₂ representan R₁, un grupo de fórmula:



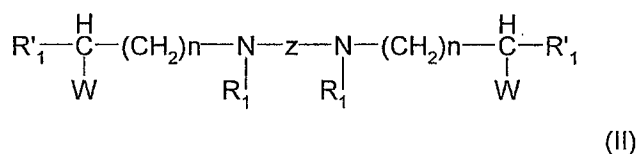
o un grupo de fórmula:



en las que (a) representa un enlace con Z y (b) un enlace con el átomo de nitrógeno,

- 5 - Z representa un radical alquilo de C₆ a C₂₁, principalmente de C₁₂ o C₁₃ a C₂₁, si es necesario con inserción de uno o varios enlaces múltiples, y/o uno o varios heteroátomos de O y/o S, y/o de uno o varios ciclos aromáticos, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, con la condición de que R'₁ no representa H ni un radical alquilo de C₁ o C₂, cuando n = 3 ó 4, R₁ representa un radical alquilo de C₁ a C₄ y Z representa un radical alquilo de C₆ a C₁₀.

La patente europea EP 1196371 describe igualmente un subgrupo de compuestos precursores, tales como se han descrito anteriormente, que responden a la fórmula general (II):



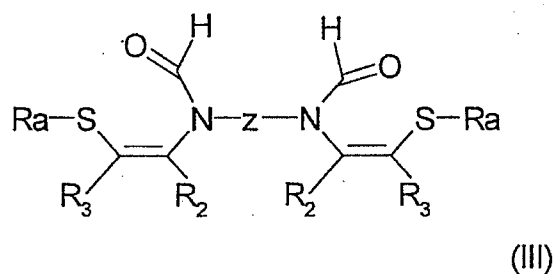
- 15 en la que R₁, R'₁, W, n y Z son tal como se han definido anteriormente.

La patente europea EP 1196371 describe también otro subgrupo de compuestos precursores, constituido por precursores tales como los anteriormente descritos, en los que Z representa un radical alquilo de C₁₃ a C₂₁.

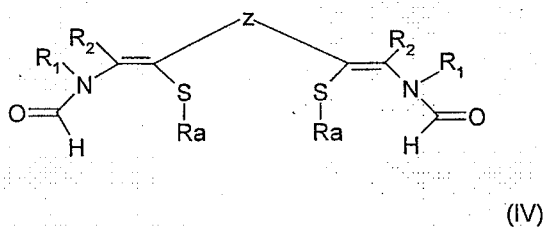
- 20 La patente europea EP 1196371 describe igualmente un subgrupo de compuestos precursores, constituido por precursores tales como los descritos en el subgrupo anterior, en los que Z representa un grupo -(CH₂)₁₆.

- 25 La patente europea EP 1196371 describe en particular los precursores elegidos entre dihidrocloruro de N,N'-dimetil-N,N'-(5-cloropentil)-1,16-hexadecanodiamina, o dihidrocloruro de N,N'-dimetil-N,N'-(4-cloropentil)-1,16-hexadecanodiamina.

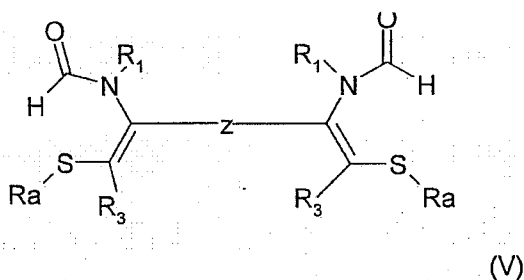
La patente europea EP 1196371 describe además un grupo de precursores, que responden a la fórmula general (III):



o a la fórmula general (IV):



o a la fórmula general (V):



5

en la que Ra, R₁, R₂, R₃ y Z son tales como se han definido anteriormente;

La patente europea EP 1196371 describe en particular compuestos
precursores de fórmulas (III), (IV) y (V) tales como los descritos anteriormente, elegidos
entre:

10

- N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-S-tiobenzoil-4-metoxibut-1-enil]-1,12-
diaminododecano (TE4c),

- N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-S-(p-dietilaminometilfenil-carboxi)tio-4metoxibut-1-enil]-
1,12-diaminododecano (TE4f),

15

- N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-S-(p-morfolino-metilfenil-carboxi)-tio-4metoxibut-1-enil]-
1,12-diaminododecano (TE4g),

- N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-S-tiobenzoil-4-metoxibut-1-enil]-1,16- diamino-
hexadecano (TE8) ,

20

- N,N'-diformil-N,N'-di[1(2-oxo-4,5-dihidro-1,3-oxatíen-4-ilideno)etil]-1, 12--
diaminododecano (TE3) ;

o incluso entre :

S2

- N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-tetrahidrofurfuril-metilditio-4-hidroxibut-1-enil]-1,12-diaminododecano (TS3a),
- N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-propil-ditio-4-hidroxibut-1-enil]-1,12-diaminododecano (TS3b),
- 5 - N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-bencil-ditio-4-hidroxibut-1-enil]-1,12-diaminododecano (TS3c),
- N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-(2-hidroxietil)ditio-4-hidroxibut-1-enil]-1,12-diaminododecano (TS3d),
- N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-propilditio-4-metoxibut-1-enil]-1,12-diaminododecano (TS3e) y
- 10 - N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-propilditio-etenil]-1,12-diaminododecano (TS6b),

o bien:

- 2,17-(N,N'-diformil-N,N'-dimetil)diamino-3,16-S-tio-p-metoxibenzoil-6,13-dioxaoctadeca-2,16-dieno (TE9),
- 15 - 2,17-(N,N'-diformil-N,N'-dibencil)diamino-3,16-S-tio-p-metoxibenzoil-6,13-dioxaoctadeca-2,16-dieno (TE 10),
- 3,18-(N,N'-diformil-N,N'-dimetildiamino-4,17-S-tiobenzoil-icosa-3,17-dienodioato de etilo (TE12),
- 20 - 3,18-(N,N'-diformil-N,N'-dibencil)diamino-4,17-S-tiobenzoil-icosa-3,17-dienodioato de etilo (TE13),

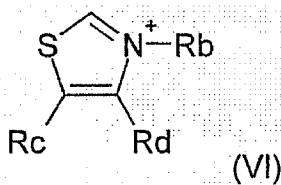
o finalmente:

- 2,15-(N,N'-diformil-N,N'-dimetil)diamino-1,16-S-tiobenzoil-hexadeca-1,15-dieno (TE15),
- 25 - 2,15-(N,N'-diformil-N,N'-dibencil)diamino-1,16-S-tio-benzoil-hexadeca-1,15-dieno (TE16).

La patente europea EP 1196371 describe más derivados ciclizados generados a partir de precursores de sales de tiazolio, que presentan una buena actividad anti-palúdica y que responden a la fórmula general (VI):

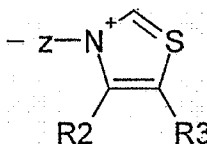
30

9



en la cual:

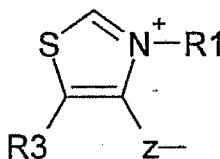
- Rb representa R₁ o T, representando T el grupo de fórmula:



5

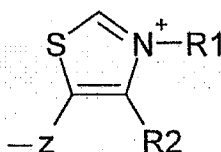
con la condición de que Z no representa un radical alquilo de C₆ a C₈, cuando Rc, Rd, R₂ y R₃ representan un radical metilo, o cuando Rc y Rd por una parte, y R₂ y R₃ por otra parte, forman juntos ciclos aromáticos de 6 átomos de carbono,

. Rd representa R₂ o P, representando P el grupo de fórmula:



10

. Rc representa R₃ o U, representando U el grupo de fórmula



siendo R₁, R₂, R₃ y Z tales como se han definido anteriormente,

entendiendo que Rb = T, si Rc = R₃ y Rd = R₂; Rd = P, si Rc = R₃ y Rb = R₁; y Rc = U,

15 si Rb = R₁ y Rd = R₂.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula (VI) pueden estar en forma de base libre, de sal, de hidrato o de solvato.

20

En particular, la patente europea EP 1196371 cita entre los derivados ciclizados descritos anteriormente, los derivados elegidos entre:

- dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietil)thiazolio] (T3);
- diyoduro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-metoxietil)thiazolio] (T4);

- diyoduro de 1,12-dodecametilenobis(4-metiltiazolio) (T6);
- diyoduro de 1,16-hexadecametilenobis[4-metil-5-(2-metoxietil)tiazolio] (T8);
- diyoduro de 3,10-dioxadodecametilenobis[5-(1,4-dimetil)tiazolio] (T9);
- dibromuro de 3,10-dioxadodecametilenobis[5-(1-bencil,4-metil)-tiazolio] (T10);
- 5 - diyoduro de dodecametilenobis[5-(1-metil-4-etoxycarboniletil)-tiazolio] (T12);
- dibromuro de dodecametilenobis[5-(1-metil-4-etoxycarboniletil)-tiazolio] (T13);
- diyoduro de dodecametilenobis[4-(1-metil)-tiazolio] (T15);
- dibromuro de dodecametilenobis[4-(1-bencil)-tiazolio] (T16).

10

La patente europea EP 1196371 describe por último el procedimiento de obtención de las sales de bis-tiazolio y de sus precursores citados anteriormente, principalmente la síntesis de los compuestos de fórmula (VI), tal como T3, T4, T6, T8, T9, T10, T12, T13, T15 y T16. En particular, la síntesis de T3 se describe en la página 15 18 de la patente europea EP 1196371. Igualmente, la actividad antipalúdica del compuesto T3 está descrita en la tabla 13, página 28 de dicho mismo documento.

Así, la invención se refiere a una asociación que comprende, como principios activos, una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, 20 tales como los descrito anteriormente, y artemisinina o uno de sus derivados.

Según un segundo objeto, la invención se refiere a una asociación entre una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, tal como se ha descrito anteriormente y artesunato.

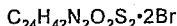
25

Según un tercer objeto, la invención se refiere a una asociación entre una sal bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI), elegido entre:

- dibromuro de 1,12- dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietil)tiazolio] (T3);
- diyoduro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-metoxietil)tiazolio] (T4);
- 30 - diyoduro de 1,12-dodecametilenobis(4-metiltiazolio) (T6);
- diyoduro de 1,16-hexadecametilenobis[4-metil-5-(2-metoxietil)tiazolio] (T8);
- diyoduro de 3,10-dioxadodecametilenobis[5-(1,4-dimetil)tiazolio] (T9);
- dibromuro de 3,10-dioxadodecametilenobis[5-(1-bencil-4-metil)-tiazolio] (T10);
- diyoduro de dodecametilenobis[5-(1-metil-4-etoxycarboniletil)-tiazolio] (T12);
- 35 - dibromuro de dodecametilenobis[5-(1-metil-4-etoxycarboniletil)-tiazolio] (T13);

- 5 Según un cuarto objeto, la invención se refiere a una asociación entre una sal de bis-tiazolio de fórmula (VI), dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxi-etil)tiazolio] (T3) y artesunato.

El dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietil)-tiazolio] (T3) presente en las asociaciones según la invención tiene la siguiente estructura:



The chemical structure shows a complex steroid derivative. It features a multi-ring system with several oxygen atoms, including a cyclic acetal or ketal group on the left. A long side chain is attached to the right, ending in a carboxylate group (COONa). Stereochemistry is indicated with wedged and dashed bonds.

Dicha composición farmacéutica contiene dosis terapéuticamente eficaces de

5+

una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI), o uno de sus precursores, y artemisinina o sus derivados, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales conocidos por los expertos en la técnica. Los intervalos de las proporciones de cada uno de los compuestos se definen en función de sus dosis que ejercen una actividad antimalárica en monoterapia y que reflejan su potencia para curar la infección.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa (bolo o perfusión), las formas de administración rectal y los implantes. Para aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

Las vías de administración consideradas son las vías oral, rectal y parenteral, en particular la vía muscular, intrarrectal e intravenosa y principalmente la perfusión.

Para administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo, propilenglicol o butilenglicol. Las suspensiones pueden contener igualmente, si es necesario, adyuvantes anti-oxidantes, o los principios activos según la invención pueden diluirse en soluciones apropiadas, tales como glucosa o NaCl para ser posteriormente perfundidas.

Por vía parenteral, y en particular por perfusión, las dosis diarias preferidas de cada uno de los dos principios activos de la asociación según la invención son como se indica a continuación:

- sal de bis-tiazolio de fórmula (VI), en particular T3: entre 0,01 y 3 mg/kg;
- artemisinina o uno de sus derivados, en particular artesunato: entre 1 y 5 mg/kg

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más elevadas o inferiores; dichas dosificaciones no se salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho

paciente.

La asociación según la invención está destinada a ser administrada durante 1 a 4 días consecutivos, en una o varias tomas diarias de cada uno de los dos principios activos, preferiblemente de 1 a 3 tomas (orales o rectales) o bolo al día. Este tiempo
5 de tratamiento limitado preferiblemente a 4 días o menos es particularmente ventajoso para hacer disminuir de manera masiva y rápida la parasitemia y permitir que el paciente, al que se le ha alargado su pronóstico letal, sea tratado contra el paludismo propiamente dicho. Este tratamiento subsiguiente puede efectuarse por una monoterapia con derivados de artemisinina, por cualquier otro tratamiento conocido
10 para el paludismo, e igualmente por una administración de la asociación según la invención.

Un ejemplo de dosificación y de modo de administración puede ser de 2,4 mg/kg/día de artesunato y 1 mg/kg/día de T3 durante las primeras 24 horas de comenzar el tratamiento del paciente (día 1) que presenta un paludismo grave, y luego
15 1,2 mg/kg/día de artesunato y 0,8 mg/kg/día de T3 durante las 48 horas siguientes (día 2 y día 3), administrándose artesunato y T3 por perfusión, en una única bolsa de perfusión el día 1 y en bolsas de perfusión separadas los días 2 y 3.

La administración de cada uno de los dos principios activos puede efectuarse de forma simultánea o bien separada o escalonada en el tiempo (administración
20 secuencial).

Cuando la administración se efectúa de forma simultánea, los dos principios activos pueden reunirse en una forma farmacéutica única (combinación fija), tal como en un comprimido o una cápsula de gelatina, adaptada a administración oral, o en una misma bolsa de perfusión, o una formulación adaptada a la vía intrarrectal.

Los dos principios activos de la asociación según la invención pueden
25 igualmente, tanto si su administración es simultánea o no, estar presente en distintas formas farmacéuticas. Con este fin, las asociaciones según la invención pueden presentarse en forma de kit que comprende, por una parte, el compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, en particular T3 o una sal, hidrato o disolvente, y, por
30 otra parte, artemisinina o uno de sus derivados, en particular artesunato, estando dicho compuesto de fórmula (VI), tal como T3, y artesunato, en compartimentos distintos y estando destinados a ser administrados de forma simultánea, separada o escalonada en el tiempo (administración secuencial).

Como ejemplo, una forma unitaria de administración de T3 en forma de
35 comprimido puede comprender los siguientes compuestos:

	T3	6 mg
	Manitol	224 mg
	Croscarmelosa sódica	6 mg
	Almidón de maíz	15 mg
5	Hidroxipropil-metilcelulosa	2 mg
	Estearato de magnesio	3 mg

Igualmente, como ejemplo, una forma unitaria de administración de artesunato en forma de comprimido puede comprender 50 ó 100 mg de artesunato y excipientes usuales, por ejemplo lactosa, croscarmelosa, sílice coloidal anhidra, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

Igualmente, como ejemplo, una forma unitaria de administración que comprende una combinación de artesunato y T3 puede comprender 1,5 mg de T3 y 50 mg de artesunato, así como excipientes usuales, tales como los citados anteriormente, consiguiéndose la dosis diaria para un adulto en 4 tomas de un comprimido o en una toma de 4 comprimidos.

Las mismas dosificaciones de T3, de artesunato o de la combinación de T3 y artesunato se utilizan en las formas unitarias de administración por vía rectal, con excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

Para un modo de administración para inyección parenteral, una forma unitaria de administración de T3 puede comprender, por ejemplo, 1 mg de T3 en una ampolla, así como excipientes usuales bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como glicerol y un tampón de fosfato, estando prevista la ampolla para 10 kg de peso corporal.

Igualmente, como ejemplo, una forma unitaria de administración de artesunato y T3 en una ampolla puede comprender 24 mg de artesunato y 1 mg de T3, así como excipientes usuales, tales como los citados anteriormente, administrándose la ampolla a razón de una ampolla por 10 kg de peso corporal.

La presente invención tiene igualmente por objeto un método de tratamiento y/o de prevención del paludismo que comprende la administración, a un paciente, de una dosis terapéutica eficaz de al menos una sal de tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, en particular T3, y de una dosis terapéutica eficaz de artemisinina o de uno de sus derivados, en particular artesunato, administrándose dichas dosis de forma simultánea o bien secuencial a dicho paciente, como se ha descrito anteriormente.

La presente invención se refiere igualmente a un método tal como se ha

definido anteriormente, de tratamiento y/o prevención del paludismo, en particular del paludismo grave.

La invención tiene incluso por objeto la utilización de una asociación que comprende como principios activos, una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, tales como se ha descrito anteriormente, y artemisinina o uno de sus derivados, en particular artesunato, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención del paludismo, en particular del paludismo grave.

La invención tiene por último por objeto

10 - un kit para el tratamiento o la prevención del paludismo que comprende, por una parte, al menos una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, y, por otra parte, al menos artemisinina o uno de sus derivados, en particular artesunato, estando dicho compuesto de fórmula (VI) / precursor y artemisinina / derivado en compartimentos o bolsas para perfusión distintos y estando

15 destinados a ser administrados de forma simultánea o secuencial, y

- un kit, tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque comprende, por una parte, al menos dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietil)tiazolio], y, por otra, al menos artesunato.

La asociación según la invención ha sido objeto de ensayos farmacológicos y bioquímicos *in vivo* en ratones infectados por un plasmodio de tipo *Plasmodium falciparum* (cepa *Plasmodium vinckei petteri*), que permite demostrar su eficacia y efecto sinérgico que proporciona dicha asociación, para el tratamiento del paludismo.

Medida *in vivo* de la actividad anti-paludismo en el ratón infectado por *Plasmodium vinckei petteri*, de la asociación de dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietil)tiazolio] (T3) con artesunato

25

Definiciones de los términos utilizados en este ensayo:

- DE₅₀ = Dosis en mg/kg/día que ocasiona una disminución del 50% de la parasitemia, observada en ratones infectados,
- DE₉₀ = Dosis en mg/kg/día que ocasiona una disminución del 90% de la parasitemia, observada en ratones infectados,
- 30 - ip = administración intra-peritoneal,
- iv = administración intra-venosa,
- ir = administración intra-rectal.

1. Descripción del ensayo *in vivo* utilizado

- Infección de los ratones

El día 0 (D0), se inoculan a ratones hembras de tipo «Swiss» (OF1, 22-26 g), (Charles River Laboratories France, 59 rue de la Paix, 76410 Saint-Aubin-les-Elbeuf),
5 par vía iv en la vena caudal, eritrocitos con parásitos en suspensión en 200 µl de NaCl (0,9%). Los parásitos utilizados son de tipo *Plasmodium vinckei petteri* (cepa 279 BY, proporcionada por el Dr. I Landau, Paris, France).

Los ratones son previamente aclimatados durante dos semanas. Se les alimenta y deja beber *ad libitum*.

10 La inyección de 10^8 eritrocitos con parásitos condujo, el día 1 (D1) a un índice de parasitemia comprendido entre 5% y 10% ($7,2\% \pm 0,2\%$). La cepa *Plasmodium vinckei petteri* es mantenida por infección semanal en el ratón de 10^7 a 10^8 eritrocitos con parásitos en suspensión en un tampón de solución salina de fosfato (0,9%)(infección par vía intra-peritoneal).

15 -Preparación de soluciones de T3 y artesunato

Los productos se disuelven en un tampón de fosfato 0,3M (pH = 8,1). La concentración final de la solución de T3 está comprendida entre 40 y 200 mg/l según la dosis. La concentración final de la solución de artesunato está comprendida entre 100 y 500 mg/l según la dosis.

20 Los productos se administran por vía ip. El volumen de administración es del orden de 100 µl, pero depende del peso del ratón.

-Tratamientos

Los ratones se tratan una vez al día durante 4 días los días D1, D2, D3 y D4 (Peters, W., J. H. Portus y B. L. Robinson. 1975. *The chemotherapy of rodent malaria*.
25 XXII. *The value of drug-resistant strains of P. berghei in screening for blood schizonticidal activity*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 69:155-171; y: Ancelin ML, Calas M., Bonhoure A., Herbute S. y Vial H., *In vivo antimalarial activity of mono and bis quaternary ammonium salts interfering with Plasmodium phospholipid metabolism*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47, 2598-2605). Se utilizan cuatro ratones por
30 dosis.

Se administra al animal, por vía ip, según el caso, T3, artesunato o una mezcla de los dos principios activos solubilizados.

-Medida de la parasitemia

El quinto día, se extraen algunas gotas de sangre de la cola del ratón con el
35 fin de determinar la parasitemia por FACS (*Fluorescence-activated cell sorter*) y

realizar un frotis sanguíneo. En primer lugar se determina la parasitemia por FACS en 20000 células. Los glóbulos rojos extraídos para la FACS se fijan al glutaraldehído y luego se marcan con un fluorocromo (YOYO1®) que marca el ADN y por consiguiente únicamente las células con parásitos (Barkan, D., Ginsburg, H., y Golenser, J. 2000. 5 *Optimisation of flow cytometric measurement of parasitemia in plasmodium-infected mice. Int. J. Parasitol.* 30: 649-653). A continuación se recuentan sobre el frotis las parasitemias inferiores al 15%. Los frotis se fijan con metanol y luego se colorean con colorante Giemsa. Se recuenta al microscopio en número de células sanguíneas con parásitos. La parasitemia se expresa en porcentaje de eritrocitos infectados presentes 10 en cada extracción en una muestra de 2000 células. Las DE_{50} y DE_{90} se determinan el D5. La parasitemia se determina del primer al décimo día de tratamiento, y luego los días 15°, 22° y 47°.

Los ratones para los que el D5 el frotis no revela ningún rastro de parásitos se controlarán de nuevo durante al menos 1 mes después de finalizar el tratamiento, con 15 el fin de detectar una posible reaparición de los parásitos. La dosis curativa es la dosis de producto que asegura la supervivencia de todo el lote de animales tratados después de un mes.

Determinación de las DE_{50}

El 0% de inhibición corresponde a la media de parasitemias observadas en 20 ratones infectados no tratados. El 100% de inhibición corresponde a la media de parasitemias muy bajas o nulas, inferior al 0,01%. Las DE_{50} se determinan por interpolación lineal de la curva dosis-respuesta representada en logaritmo de las concentraciones.

2. Medida de la actividad anti-palúdica de T3 y de artesunato sobre una 25 cepa de parásito *Plasmodium vinckei petteri* in vivo

Con el fin de comprobar el efecto sinérgico entre los dos compuestos es importante conocer su actividad cuando se administran solos, con el fin de asociarlos en dosis próximas a su DE_{50} . El caso de su administración por vía parenteral corresponde a la situación clínica del paludismo grave. En este caso es importante 30 hacer descender rápidamente la parasitemia durante los primeros días de tratamiento. A las dosis ensayadas el artesunato administrado solo no hace descender la parasitemia el primer día ni los días siguientes (figura 1). El T3 hace descender eficazmente la parasitemia después de 4 días de tratamiento a la dosis de 1 mg/kg/día pero no impide el ascenso de la parasitemia después del primer día de tratamiento 35 (figura 2).

63

Las DE₅₀ obtenidas se recogen en la tabla I siguiente:

Tabla I

	DE ₅₀ (mg/kg/día)
T3	0,55
artesanato	> 2,5

5 Cuanto más baja es la DE₅₀ mejor es la actividad. Así, T3 solo muestra mejor actividad sobre la parasitemia (0,55 mg/kg/día) que artesunato solo (>2,5 mg/kg/día). Además T3 solo, a una dosis de 0,5 mg/kg/día, permite una curación total después de un mes (resultados no mostrados) mientras que artesunato solo, a una dosis de 2,5 mg/kg/día, no la permite.

10 **3. Medida de la actividad anti-paludismo de la asociación T3/artesanato sobre una cepa de parásito *Plasmodium vinckei petteri* in vivo**

15 Para el estudio de esta asociación, se eligió la dosis de 2,5 mg/kg/día de artesunato (ligeramente inferior pero próxima a la DE₅₀), siendo la dosis de 0,5 mg/kg/día totalmente inactiva sobre la parasitemia en los 4 días. Se evaluó el T3 asociado a una dosis inferior, próxima y superior a la DE₅₀, es decir 0,2, 0,5 y 1 mg/kg/día.

20 De forma sorprendente, como se indica en las figuras 3, 4 y 5, la asociación que comprende T3 (a todas las dosis antes citadas) con artesunato presente a una dosis de 2,5 mg/kg/día, permite disminuir significativamente el índice de parasitemia, en comparación con la administración separada de T3 solo o de artesunato solo. Principalmente, es importante observar que 24 h después de la primera administración (día 2) y cualquiera que sea la dosis de T3 administrada se observa una disminución de la parasitemia de los ratones, mientras que en este tiempo los productos administrados individualmente son inactivos. La tabla II (y las figuras 3, 4, 5) proporcionan la media de las parasitemias medidas este día 2 (4 animales por dosis). Se ha observado que existe un efecto estadísticamente sinérgico 24 horas después de la primera administración (día 2) para el T3 a dosis de 0,2, 0,5 y 1 mg/kg asociado con artesunato a una dosis de 2,5 mg/kg. Este efecto sinérgico, muy significativo después del primer día de tratamiento, es particularmente importante en el caso del tratamiento de paludismo grave, donde el médico busca precisamente una reducción masiva y rápida de la parasitemia del paciente con el fin de alargar el pronóstico mortal.

Tabla II

Artesunato (mg/kg/día)	T3 (mg/kg/día)	parasitemia D1	parasitemia D2	parasitemia D5
0	0	7,20%	26,90%	muerte
2,5	0	7,00%	32,90%	58,20%
2,5	0,2	8,10%	5,70%	54,90%
2,5	0,5	8,30%	3,40%	15,10%
2,5	1	6,10%	5,10%	10,70%
0	0,2	6,60%	35,00%	55,20%
0	0,5	7,80%	34,00%	56,80%
0	1	7,20%	27,90%	19,40%

A partir de la dosis de 0,5 mg/kg/día de T3 asociada a 2,5 mg/kg/día de artesunato la parasitemia se mantiene en su valor inicial antes del tratamiento durante todo el tratamiento mientras que las administraciones individuales de los productos no lo permite (tabla II, figuras 3, 4, 5).

El compuesto T3 es responsable del efecto mayoritario sobre la curación total de los ratones después de un mes. La co-administración de artesunato a 2,5 mg/kg/día no mejora la dosis curativa obtenida con T3 solo.

La tabla III resume los resultados presentados anteriormente.

Tabla III

		T3 (mg/kg/día)			
		0	0,2	0,5	1
Artesunato (mg/kg/día)	0		reducción del crecimiento parasitario dependiente de la dosis los D3 a D5	reducción del crecimiento parasitario dependiente de la dosis los D3 a D5, dosis curativa	
	2,5	reducción del crecimiento parasitario dependiente de la dosis los D3 a D5	reducción de la parasitemia con relación a los D0 a D1	reducción de la parasi-temia con relación a los D0 durante todo el tratamiento	

Así, cuando los 2 principios activos se administran en combinación, la parasitemia disminuye de forma significativa durante los 4 primeros días de tratamiento. El efecto es muy claramente superior a dosis comparables, es decir más

CS

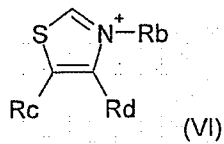
débiles que las determinadas para administración de cada uno de los dos principios activos tomados individualmente.

5 Principalmente cuando T3 se administra asociado con artesunato, estando presente el artesunato a una dosis de al menos 2,5 mg/kg/día, se observa un efecto beneficioso sobre la disminución de la parasitemia. Por consiguiente se comprende que la asociación de los dos principios activos es particularmente eficaz en un intervalo definido por la dosis mínima de uno de los compuestos y la relación de uno de los compuestos con relación a otro, en este intervalo.

10 Los resultados obtenidos *in vivo* en el ratón infectado por *P. vinckei petteri* prueban que la asociación según la invención, de artemisinina o uno de sus derivados (en particular artesunato) y una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI), en particular T3 es ventajosa para el tratamiento del paludismo y principalmente del paludismo grave.

REIVINDICACIONES

1. Asociación, que comprende como principios activos una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI):



5

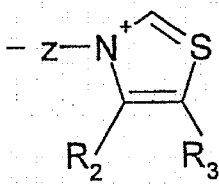
en la que

Rb representa:

- un grupo R₁ que representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C₁ a C₅, eventualmente sustituido con un radical arilo (principalmente un radical fenilo), un hidroxilo, un alcoxi, en el que el radical alquilo comprende de 1 a 5 átomos de carbono, o ariloxi (principalmente fenoxi),

10

- o bien un grupo T, representando T el grupo de fórmula:



15

en la que:

- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C₁ a C₅, o un grupo -CH₂-COO-alquilo(C₁ a C₅);

20

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alquenilo de C₁ a C₅, si es necesario sustituido con -OH, un grupo fosfato, un radical alcoxi, en el que el radical alquilo es de C₁ a C₃, o ariloxi; o un grupo alquilo (o aril)carboniloxi;

o incluso R₂ y R₃ forman juntos un ciclo de 5 ó 6 átomos de carbono; R₂ y R₃ pueden estar unidos para formar un ciclo o un heterociclo de 5 a 7 eslabones que comprende eventualmente uno o varios heteroátomos de O y/o S,

25

- Z representa un radical alquilo de C₆ a C₂₁, principalmente de C₁₂ o C₁₃ a C₂₁, si es necesario con la inserción de uno o varios enlaces múltiples, y/o uno o varios heteroátomos de O y/o S, y/o uno o varios ciclos aromáticos, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos,

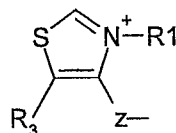
con la condición de que Z no representa un radical alquilo de C₆ a C₈, cuando Rc, Rd,

30

R₂ y R₃ representan un radical metilo, o cuando Rc y Rd por una parte, y R₂ y R₃ por

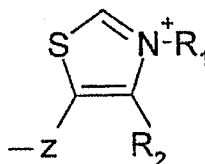
otra parte, forman juntos ciclos aromáticos de 6 átomos de carbono,

. Rd representa R_2 tal como se ha definido anteriormente o P, representando P el grupo de fórmula:



5

. Rc representa R_3 tal como se ha definido anteriormente o U, representando U el grupo de fórmula:



entendiéndose que $R_b = T$, si $R_c = R_3$ y $R_d = R_2$; $R_d = P$, si $R_c = R_3$ y $R_b = R_1$; y $R_c =$
10 U, si $R_b = R_1$ y $R_d = R_2$, en forma de una base libre, sel, hidrato o solvato,

o uno de sus precursores, y
artemisinina o uno de sus derivados,
para el tratamiento y/o la prevención del paludismo grave.

15

2. Asociación según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de artemisinina se elige entre artesunato, arteméter, arteéter, hidroartemisinina o dihidroartemisinina.

20 3. Asociación según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la sal de bistiazolio, compuesto de fórmula (VI) se elige entre:

- dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietil)thiazolio];
- diyoduro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-metoxietil)thiazolio];
- diyoduro de 1,12-dodecametilenobis(4-metiltiazolio);
- 25 - diyoduro de 1,16-hexadecametilenobis[4-metil-5-(2-metoxietil)thiazolio];
- diyoduro de 3,10-dioxadodecametilenobis[5-(1,4-dimetil)thiazolio];
- dibromuro de 3,10-dioxadodecametilenobis[5-(1-bencil,4-metil)-thiazolio];
- diyoduro de dodecametilenobis[5-(1-metil-4-etoxycarboniletal)-thiazolio];
- dibromuro de dodecametilenobis[5-(1-metil-4-etoxycarboniletal)-thiazolio];
- 30 - diyoduro de dodecametilenobis[4-(1-metil)-thiazolio]; y

- dibromuro de dodecametilenobis[4-(1-bencil)-tiazolio].

4. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque cada uno de los principios activos se destina a la administración de forma simultánea o secuencial.

5. Composición farmacéutica que comprende dosis terapéuticamente eficaces de artemisinina o de uno de sus derivados, y al menos una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI), o uno de sus precursores, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento y/o la prevención del paludismo grave.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque la sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) es dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietil) tiazolio].

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, caracterizada porque el derivado de artemisinina es artesunato.

8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada porque está adaptada para la administración oral, rectal o inyectable, y preferiblemente adaptada para inyección intravenosa, particularmente en forma de perfusión.

9. Utilización de una asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención del paludismo grave.

10. Kit para el tratamiento o la prevención del paludismo grave que comprende, por una parte, al menos una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, y, por otra, al menos artemisinina o uno de sus derivados, estando dicho compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores y artemisinina o uno de sus derivados en compartimentos distintos y estando destinados a la administración de forma simultánea o secuencial.

11. Kit según la reivindicación 11, caracterizado porque comprende, por una parte, al menos dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietil)thiazolio], y por otra, al menos artesunato.

Resumen:

La invención tiene por objeto una asociación, que comprende una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, y artemisinina o uno de sus
5 derivados. La invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica que comprende al menos una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, y artemisinina o uno de sus derivados. La invención tiene también por objeto la utilización de dicha asociación para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención del paludismo grave. La
10 invención tiene finalmente por objeto un kit para el tratamiento o la prevención del paludismo grave.

15

20

25

30

Figura 1 - Evolución de la parasitemia durante y después de 4 días de tratamiento ip con artesunato (AS)

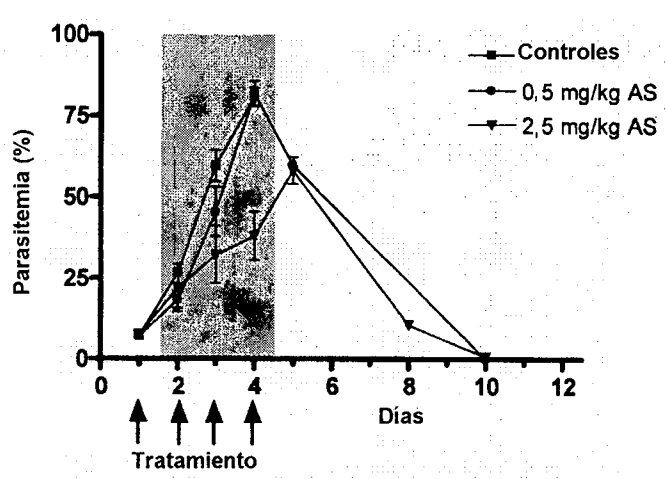


Figura 2 - Evolución de la parasitemia durante y después de 4 días de tratamiento ip con T3

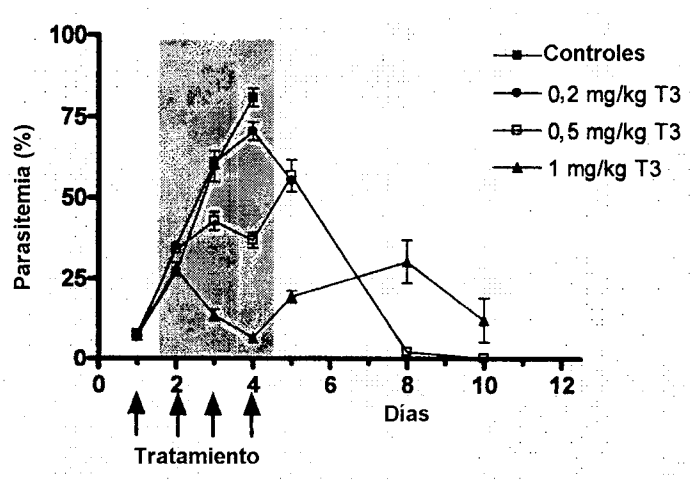


Figura 3 – Evolución de la parasitemia durante y después de 4 días de tratamiento ip con 0,2 mg/kg/día de t3 y 2,5 mg/kg/día de artesunato (AS)

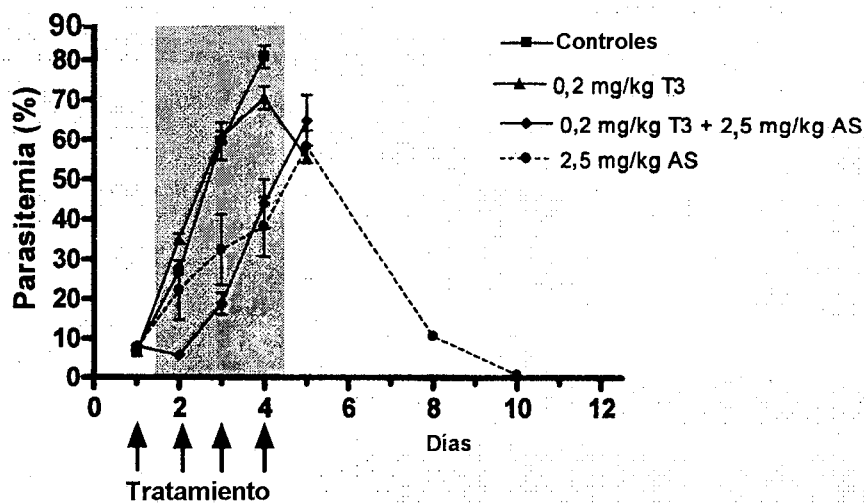
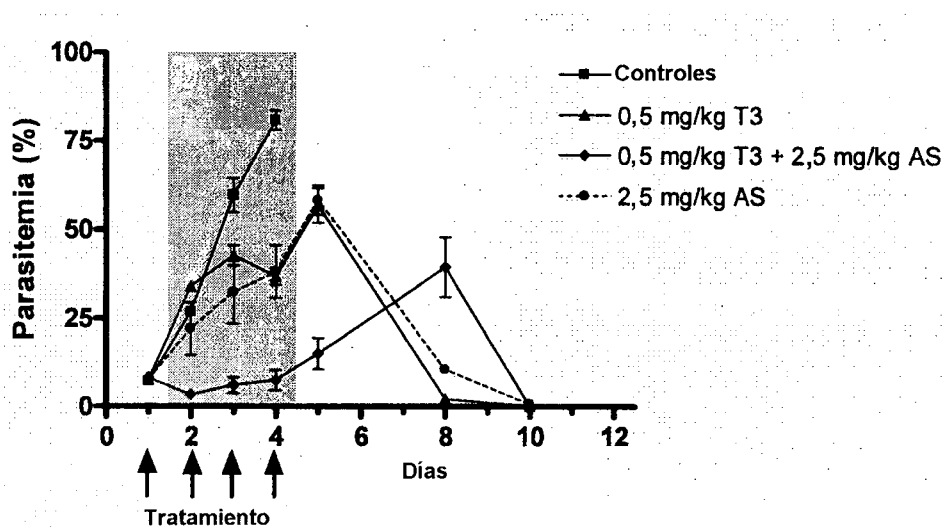
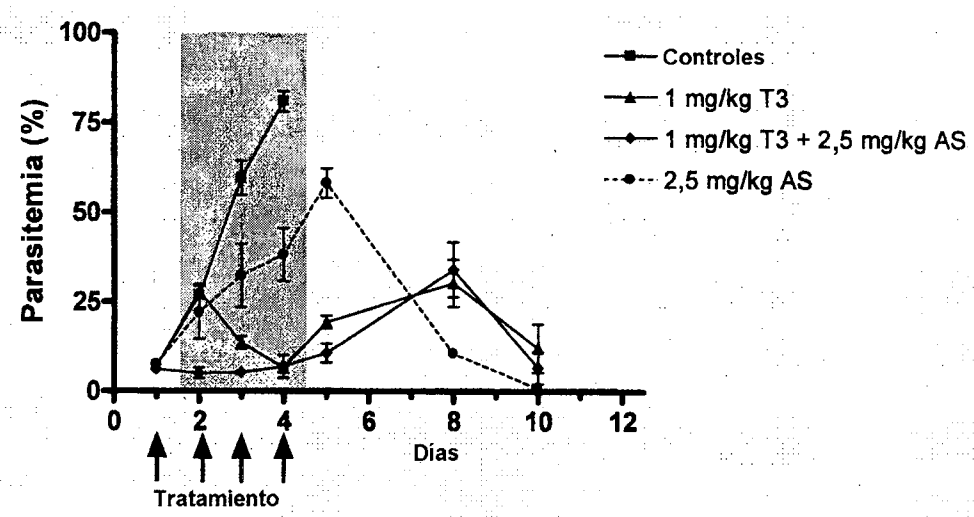


Figura 4 – Evolución de la parasitemia durante y después de 4 días de tratamiento ip con 0,5 mg/kg/día de T3 y 2,5 mg/kg/día de artesunato (AS)



72

Figura 5 – Evolución de la parasitemia durante y después de 4 días de tratamiento ip con 1 mg/kg/día de T3 y 2,5 mg/kg/día de artesunato (AS)



74

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/FR2009/000129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/357 A61K31/37 A61K31/426 A61K31/427 A61P33/06				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, FSTA				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	FR 2 796 642 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 26 January 2001 (2001-01-26) page 2, line 17 - page 10, line 17 page 11, line 7 - page 12, line 9 page 15, line 20 - page 16, line 2 page 16, lines 3-9, 15, 16 page 17, lines 1-4 page 35 - page 47 claims 14, 19-21	1-11		
Y	FR 2 884 715 A (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 27 October 2006 (2006-10-27) page 1, lines 4-7, 26 - page 2, line 6 page 2, lines 28-30 page 3, lines 6-10 page 6, lines 8-12	1-11		
-/--				
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="vertical-align: top;"> *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family </td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 15 octobre 2009		Date of mailing of the international search report 05/11/2009		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Houyvet-Landriscina		

72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2009/000129

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GELB ET AL: "Drug discovery for malaria: a very challenging and timely endeavor" CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY; CURRENT BIOLOGY LTD, LONDON, GB, vol. 11, no. 4, 27 August 2007 (2007-08-27), pages 440-445, XP022216091 ISSN: 1367-5931 page 440, column 2, paragraph 2 page 442, column 1, paragraph 3 page 443, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1 figures 1,3	1-11
Y	TAUDON ET AL: "Quantitative analysis of a bis-thiazolium antimalarial compound, SAR97276, in mouse plasma and red blood cell samples, using liquid chromatography mass spectrometry" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US, vol. 46, no. 1, 13 October 2007 (2007-10-13), pages 148-156, XP022382363 ISSN: 0731-7085 abstract page 149, column 1, paragraphs 2,3; figure 1	1-11
Y	RICHER ERIC ET AL: "Potent antihematozoan activity of novel bithiazolium drug T16: evidence for inhibition of phosphatidylcholine metabolism in erythrocytes infected with Babesia and Plasmodium spp." ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY OCT 2006, vol. 50, no. 10, October 2006 (2006-10), pages 3381-3388, XP002493564 ISSN: 0066-4804 abstract page 3382, column 1, paragraphs 1,2 page 3382, column 2, paragraph 6	1-11
Y	HAMZÉ ABDALLAH ET AL: "Mono- and bis-thiazolium salts have potent antimalarial activity." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 19 MAY 2005, vol. 48, no. 10, 19 May 2005 (2005-05-19), pages 3639-3643, XP002493565 ISSN: 0022-2623 abstract table 1 page 3642, column 2, paragraph 3	1-11

76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2009/000129

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2796642	A	26-01-2001	AP 1412 A	17-05-2005
			AT 308507 T	15-11-2005
			AU 783267 B2	06-10-2005
			AU 7006900 A	05-02-2001
			BR 0012601 A	21-05-2002
			CA 2379891 A1	25-01-2001
			CN 1372539 A	02-10-2002
			CN 1733699 A	15-02-2006
			DE 60023703 D1	08-12-2005
			DE 60023703 T2	27-07-2006
			DK 1196371 T3	20-03-2006
			EP 1196371 A1	17-04-2002
			ES 2252050 T3	16-05-2006
			WO 0105742 A1	25-01-2001
			HK 1047922 A1	13-10-2006
			HU 0202108 A2	28-10-2002
			JP 2003505357 T	12-02-2003
			MX PA02000711 A	14-07-2003
			OA 11994 A	18-04-2006
			PL 353592 A1	01-12-2003
			US 6972343 B1	06-12-2005
			ZA 200200903 A	30-07-2003
FR 2884715	A	27-10-2006	AR 054253 A1	13-06-2007
			AU 2006238506 A1	26-10-2006
			CA 2605385 A1	26-10-2006
			CN 101163470 A	16-04-2008
			DO P20060092 A	15-11-2006
			EA 200702282 A1	28-02-2008
			EP 1874293 A1	09-01-2008
			WO 2006111647 A1	26-10-2006
			JP 2008536900 T	11-09-2008
			KR 20080009088 A	24-01-2008
			PA 8669801 A1	09-11-2006
			ZA 200708800 A	28-01-2009

77

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000129

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61K31/357 A61K31/37 A61K31/426 A61K31/427 A61P33/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 796 642 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 26 janvier 2001 (2001-01-26) page 2, ligne 17 - page 10, ligne 17 page 11, ligne 7 - page 12, ligne 9 page 15, ligne 20 - page 16, ligne 2 page 16, ligne 3-9,15,16 page 17, ligne 1-4 page 35 - page 47 revendications 14,19-21	1-11
Y	FR 2 884 715 A (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 27 octobre 2006 (2006-10-27) page 1, ligne 4-7,26 - page 2, ligne 6 page 2, ligne 28-30 page 3, ligne 6-10 page 6, ligne 8-12	1-11
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée
15 octobre 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
05/11/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé
Houyvet-Landriscina

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (avril 2005)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000129

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	GELB ET AL: "Drug discovery for malaria: a very challenging and timely endeavor" CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY LTD, LONDON, GB, vol. 11, no. 4, 27 août 2007 (2007-08-27), pages 440-445, XP022216091 ISSN: 1367-5931 page 440, colonne 2, alinéa 2 page 442, colonne 1, alinéa 3 page 443, colonne 1, alinéa 2 - colonne 2, alinéa 1 figures 1,3	1-11
Y	TAUDON ET AL: "Quantitative analysis of a bis-thiazolium antimalarial compound, SAR97276, in mouse plasma and red blood cell samples, using liquid chromatography mass spectrometry" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US, vol. 46, no. 1, 13 octobre 2007 (2007-10-13), pages 148-156, XP022382363 ISSN: 0731-7085 abrégé page 149, colonne 1, alinéas 2,3; figure 1	1-11
Y	RICHER ERIC ET AL: "Potent antihematozoan activity of novel bithiazolium drug T16: evidence for inhibition of phosphatidylcholine metabolism in erythrocytes infected with Babesia and Plasmodium spp." ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY OCT 2006, vol. 50, no. 10, octobre 2006 (2006-10), pages 3381-3388, XP002493564 ISSN: 0066-4804 abrégé page 3382, colonne 1, alinéas 1,2 page 3382, colonne 2, alinéa 6	1-11
Y	HAMZÉ ABDALLAH ET AL: "Mono- and bis-thiazolium salts have potent antimalarial activity." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 19 MAY 2005, vol. 48, no. 10, 19 mai 2005 (2005-05-19), pages 3639-3643, XP002493565 ISSN: 0022-2623 abrégé tableau 1 page 3642, colonne 2, alinéa 3	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2009/000129

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2796642	A	26-01-2001	AP 1412 A	17-05-2005
			AT 308507 T	15-11-2005
			AU 783267 B2	06-10-2005
			AU 7006900 A	05-02-2001
			BR 0012601 A	21-05-2002
			CA 2379891 A1	25-01-2001
			CN 1372539 A	02-10-2002
			CN 1733699 A	15-02-2006
			DE 60023703 D1	08-12-2005
			DE 60023703 T2	27-07-2006
			DK 1196371 T3	20-03-2006
			EP 1196371 A1	17-04-2002
			ES 2252050 T3	16-05-2006
			WO 0105742 A1	25-01-2001
			HK 1047922 A1	13-10-2006
			HU 0202108 A2	28-10-2002
			JP 2003505357 T	12-02-2003
			MX PA02000711 A	14-07-2003
			OA 11994 A	18-04-2006
			PL 353592 A1	01-12-2003
			US 6972343 B1	06-12-2005
			ZA 200200903 A	30-07-2003
FR 2884715	A	27-10-2006	AR 054253 A1	13-06-2007
			AU 2006238506 A1	26-10-2006
			CA 2605385 A1	26-10-2006
			CN 101163470 A	16-04-2008
			DO P20060092 A	15-11-2006
			EA 200702282 A1	28-02-2008
			EP 1874293 A1	09-01-2008
			WO 2006111647 A1	26-10-2006
			JP 2008536900 T	11-09-2008
			KR 20080009088 A	24-01-2008
			PA 8669801 A1	09-11-2006
			ZA 200708800 A	28-01-2009

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER		voir le formulaire PCT/PEA/416
Demande internationale No. PCT/FR2009/000129	Date du dépôt international (jour/mois/année) 05.02.2009	Date de priorité (jour/mois/année) 06.02.2008	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. A61K31/357			
Déposant Sanofi-Aventis			
1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. 3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent : a. ☒ un total de (envoyées au déposant et au Bureau International) 9 feuilles, définies comme suit : ☒ les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607). ☐ des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire. b. ☐ (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences déposé sous forme électronique seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir le paragraphe 3bis de l'annexe C des instructions administratives).			
4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : ☒ Cadre n° I Base du rapport ☐ Cadre n° II Priorité ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration ☐ Cadre n° VI Certains documents cités ☐ Cadre n° VII Certaines irrégularités dans la demande internationale ☐ Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 2010-01-15		Date d'achèvement du présent rapport 01.04.2010	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Fonctionnaire autorisé Houyvet-Landriscina N° de téléphone +49 89 2399-7506 	

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000129

Case No. I Base du rapport

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base
 - ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
 - ☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante ,
qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
 - ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3.a) et 23.1.b))
 - ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4.a))
 - ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2.a) ou 55.3.a))
2. En ce qui concerne les **éléments*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.)* :

Description, Pages

1-7, 9-13, 15-19 telles qu'initialement déposée
 8, 14 reçue(s) le 25-03-2010 avec télécopie

Revendications, No.

1(partie 1), déposées sous couvert d'une lettre du 15-01-2010
 2(partie 2), 3-10
 1(partie 2), reçue(s) le 25-03-2010 avec télécopie
 2(partie 1)

Dessins, Feuilles

1/3-3/3 telles qu'initialement déposée

- ☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.
- 3. ☒ Les modifications ont entraîné l'annulation :
 - ☐ de la description, pages
 - ☒ des revendications, nos 11
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences *(préciser)* :
 - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences *(préciser)* :
- 4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).
 - ☐ de la description, pages
 - ☐ des revendications, nos
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences *(préciser)* :

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000129

5. ☒ La présente opinion a été établie en prenant en considération la **rectification d'une erreur évidente** autorisée par ou notifiée à la présente administration en vertu de la règle 91 (règle 70.2 e)).
6. ☐ Le (les) rapport(s) de recherche internationale supplémentaire établi(s) par la (les) administration(s) suivante(s) a (ont) été pris en considération lors de l'établissement du présent rapport (règle 45bis.8.b) et c)).

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	<u>1-10</u>
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	<u>1-10</u>
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	<u>1-10</u>
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

83

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2009/000129

Concernant le point I : Base de l'Opinion

Le présent rapport se base sur les revendications 1-10 telles que déposées le 15.01.2010, avec la page 24 ayant été déposée, elle, le 25.03.2010.

Les pages de la description sont celles de la demande initiale, à l'exception des pages 8 et 14 déposées le 25.03.2010.

Concernant le point V : Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants :

D1: FR-A-2 796 642, cité dans la demande

D2: FR-A-2 884 715, cité dans la demande

D3: GELB ET AL.; CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, vol. 11, no. 4, 2007, pages 440-445, XP022216091

D4: TAUDON ET AL.; JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, vol. 46, no. 1, Janvier 2008, online 13.10.2007, pages 148-156, XP022382363

D5: RICHIER ERIC ET AL.; ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 50, no. 10, 2006, pages 3381-3388, XP002493564

D6: HAMZÉ ABDALLAH ET AL.; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 10, 2005, pages 3639-3643, XP002493565

A moins qu'il n'en soit indiqué autrement, il est également fait référence aux passages pertinents cités dans le rapport de recherche pour ces documents.

a) D1 décrit les sels de bis - thiazolium décrits aux revendications 1 et 2 ou l'un de leurs précurseurs et leur utilisation dans le traitement du paludisme. La combinaison de ces sels avec l'artémisinine ou l'un de ses dérivés est également divulguée pour le même traitement. Cette association pouvant permettre d'obtenir un effet de synergie ou d'évitement de résistance.

D2 décrit les dérivés d'artémisinine, i.e. artésunate, artéméther, arthééther, et dihydroartémisinine, en combinaison avec la ferroquine dans le traitement du paludisme. D2 rapporte également que l'OMS préconise l'association des dérivés de l'artémisinine, faisant partie des actifs les plus efficaces contre la paludisme, avec d'autres principes actifs antipaludiques dans le traitement du paludisme, ceci afin

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2009/000129

d'éviter entre autre les problèmes de résistance.

D3 concerne un rapport sur les dernières découvertes en matière de traitement antimalaria. L'artémisinine, l'artéméther et l'artésunate sont d'abord décrits et recommandés pour leur utilisation en combinaison avec d'autres antipaludiques. Les dérivés bis - thiazolium, et notamment le composé nommé T3, sont ensuite décrits.

D4-D6 tous décrivent les sels de bis-thiazolium, et notamment T3 et T16, tels que décrits dans les revendications 1 et 3, et leur activité antipaludique.

Aucun des documents D1-D6 ne décrit la combinaison des sels de bis - thiazolium avec l'artémisinine ou l'un de ses dérivés et son utilisation dans le traitement du paludisme sévère (Article 33(2) PCT).

b) Ces revendications impliquent également une activité inventive pour les raisons suivantes:

D1, considéré comme le document de l'art antérieur le plus proche, décrit l'association d'un sel de bis-thiazolium, ou l'un de ses précurseurs, et l'artémisinine, ou l'un de ses dérivés dans le traitement du paludisme. Cette association pouvant permettre d'obtenir un effet de synergie ou d'évitement de résistance.

L'objet des revendications 1, 4, 8 et 9 diffère de D1 en ce que le traitement du paludisme sévère est concerné.

Le problème technique à résoudre peut être défini comme le traitement d'une autre pathologie avec l'association connue de D1.

La solution proposée étant d'associer un sel de bis-thiazolium et plus particulièrement T3, avec l'artésunate, l'artéméther, l'artééther, l'hydroartémisinine ou la dihydroartémisinine et plus particulièrement l'artésunate.

Le problème semble avoir été résolu car comme indiqué dans les tests *in vivo* et illustré par les figures 1-5, l'association T3-artésunate apporte un effet synergique dès le premier jour de traitement.

La solution au problème semble également impliquer une activité inventive car c'est justement cet effet rapide qui est recherché dans le traitement du paludisme sévère, où le pronostique léthal doit être écarté le plus vite et efficacement possible. Le paludisme sévère et le paludisme sont en effet deux situations médicales distinctes.

Ainsi, même si les deux types de composés, bis - thiazolium d'une part et dérivés d'artémisinine d'autre part, sont connus respectivement de l'art antérieur D3-D6 et D2-D3, et leur association décrite et suggérée dans D1, elle l'est seulement pour le traitement du paludisme (dit non compliqué), et n'a jamais été testé en réalité. Seule la présente demande a mesuré l'activité antipaludique de l'association revendiquée, l'a comparée aux deux composés seuls, et a démontré un effet inattendu.

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

85
Demande internationale n°

PCT/FR2009/000129

Les recommandations de l'OMS selon lesquelles les dérivés de l'artémisinine doivent être associés avec d'autres principes actifs antipaludiques ne s'appliquent qu'au traitement du paludisme dit non compliqué et non au paludisme sévère.

8

- N,N'-diformyl-N,N' -di[1-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)dithio- 4-hydroxybut-1- ényl]-1, 12-diaminododécane (TS3d),
- N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane (TS3d), et
- 5 - N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-éthényl] -1,12-diaminododécane (TS6b),

ou bien :

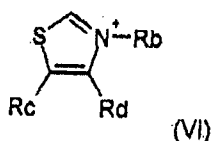
- 2,17-(N,N'-diformyl- N,N'-diméthyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl- 6,13-dioxaoctadéca- 2,16-diène (TE9),
- 10 - 2,17-(N,N'-diformyl- N,N'-dibenzyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl- 6,13-dioxaoctadéca- 2,16- diène (TE10),
- 3,18 (N,N'- diformyl- N,N'-diméthyl)diamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate d'éthyle (TE12),
- 3,18-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate
- 15 d'éthyle (TE13),

ou enfin :

- le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-1,16-S-thiobenzoyl-hexadéca-1,15-diène (TE15),
- 20 - le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-1,16-S-thio-benzoyl-hexadéca-1,15-diène (TE16).

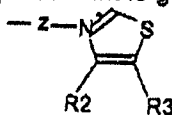
EP 1 196 371 décrit de plus des dérivés cyclisés générés à partir des précurseurs de sels de thiazolium, présentant une bonne activité anti-paludique et répondant à la

25 formule générale (VI) :



dans laquelle

. Rb représente R₁ ou T, T représentant le groupe de formule :



30

sous réserve que Z ne représente pas un radical alkyle en C6 à C8, lorsque Rc, Rd, R₂ et R₃ représentent un radical méthyle, ou lorsque Rc et Rd d'une part, et R₂ et R₃ d'autre part, forment ensemble des cycles aromatiques à 6 atomes de carbone,

. Rd représente R₂ ou P, P représentant le groupe de formule :

81

14

Les mêmes dosages de T3, d'artésunate, ou de combinaison T3 et artésunate sont utilisés pour les formes unitaires d'administration par voie rectale, avec les excipients connus de l'homme du métier.

- 5 Pour un mode d'administration par injection parentérale, une forme unitaire d'administration de T3 peut comprendre 1 mg de T3 dans une ampoule, par exemple, ainsi que des excipients usuels bien connus de l'homme du métier tels que le glycérol et un tampon phosphate, l'ampoule étant prévue pour 10 kg de poids corporel.
- 10 Egalement, à titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'artésunate et de T3 dans une ampoule peut comprendre 24 mg d'artésunate et 1 mg de T3, ainsi que des excipients usuels tels que ceux cités ci-dessus, l'ampoule étant administrée à raison d'une ampoule par 10 kg de poids corporel.
- 15 La présente invention a également pour objet une méthode de traitement et/ou de prévention du paludisme sévère qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose thérapeutique efficace d'au moins un sel de thiazollum, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, en particulier T3, et d'une dose thérapeutique efficace d'artémisinine ou de l'un de ses dérivés, en particulier l'artésunate, lesdites doses étant administrées de
- 20 façon simultanée ou bien séquentielle audit patient, comme cela est décrit précédemment.

La présente invention concerne également une méthode telle que définie précédemment, de traitement et/ou de prévention du paludisme, en particulier du

25 paludisme sévère.

L'invention a encore pour objet une utilisation d'une association comprenant en tant que principes actifs, un sel de bis-thiazollum, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, tels que décrit précédemment, et l'artémisinine ou l'un de ses dérivés, en

30 particulier l'artésunate, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention du paludisme, en particulier du paludisme sévère.

L'invention a enfin pour objet

— un kit pour le traitement ou la prévention du paludisme sévère

35 comprenant, d'une part, au moins un sel de bis-thiazollum, composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs, et, d'autre part, au moins l'artémisinine ou l'un de ses dérivés, en particulier l'artésunate, ledit composé de formule (VI) / précurseur et l'artémisinine / dérivé étant dans des compartiments ou poches de perfusion distincts et étant destinés à être administrés de façon simultanée ou séquentielle, et

88

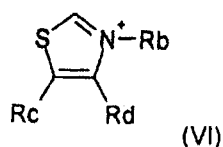
20

REVENDICATIONS

1. Association, comprenant en tant que principes actifs

- un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) :

5



dans laquelle

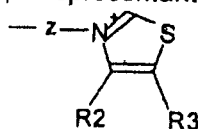
. Rb représente :

10

- un groupe R₁ représentant lui-même un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 atomes de carbone, ou aryloxy (notamment phénoxy),

15

- ou bien un groupe T, T représentant le groupe de formule :



dans lequel :

- R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, ou un groupe -CH₂-COO-alkyl(C1 à C5) ;

20

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par -OH, un groupement phosphate, un radical alkoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy; ou un groupe alkyl (ou aryl)carbonyloxy ;

25

ou encore R₂ et R₃ forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ; R₂ et R₃ peuvent être reliés pour former un cycle ou un hétérocycle de 5 à 7 chaînons comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S,

- Z représente un radical alkyle en C6 à C21, notamment de C12 ou C13 à C21 le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés,

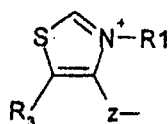
30

89

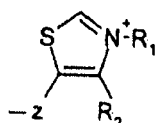
21

sous réserve que Z ne représente pas un radical alkyle en C6 à C8, lorsque Rc, Rd, R₂ et R₃ représentent un radical méthyle, ou lorsque Rc et Rd d'une part, et R₂ et R₃ d'autre part, forment ensemble des cycles aromatiques à 6 atomes de carbone,

- 5 . Rd représente R₂ tel que précédemment défini ou P, P représentant le groupe de formule :



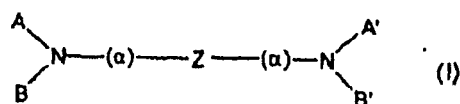
- 10 . Rc représente R₃ tel que précédemment défini ou U, U représentant le groupe de formule :



- 15 étant entendu que Rb = T, si Rc = R₃ et Rd = R₂ ; Rd = P, si Rc = R₃ et Rb = R₁ ; et Rc = U, si Rb = R₁, et Rd = R₂, sous forme de base libre, de sel, d'hydrate ou de solvat,

- ou l'un de ses précurseurs choisi parmi les composés de formule (I) à (V),
- le composé (I) répondant à la formule :

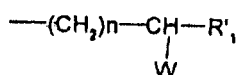
20



dans laquelle

- A et A' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent :
- . soit, respectivement, un groupe A₁ et A'₁ de formule :

25



- où n est un entier de 2 à 4 ; R' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 atomes de carbone, ou aryloxy (notamment phénoxy) ;

30

22

et W représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe nucléofuge, comme le radical tosyle $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$, mésityle $\text{CH}_3\text{-SO}_3$, $\text{CF}_3\text{-SO}_3$, $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$,

. soit un groupe A_2 qui représente un radical formyle -CHO , ou acétyle -CO-CH_3 ,

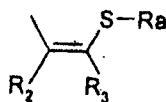
5

. B et B' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent :

. soit respectivement les groupes B_1 et B'_1 , si A et A' représentent respectivement A_1 et A'_1 , B_1 et B'_1 représentant un groupe R_1 qui présente la même définition que R'_1 ci-dessus, mais ne peut pas être un atome d'hydrogène,

10

. soit respectivement les groupes B_2 et B'_2 , si A et A' représentent A_2 , B_2 ou B'_2 étant le groupe R_1 tel que défini ci-dessus, ou un groupement de formule :



15

dans lequel -Ra représente un groupe RS- ou RCO- , où R est un radical alkyle en C1 à C6, notamment de C1 à C5, linéaire, ramifié, ou cyclique, le cas échéant substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy, alcoxy ou aryloxy, ou un groupe amino et/ou un groupe -COOH ou COOM, où M est un alkyle en C1 à C3 ; un radical phényle ou benzyle, dans lequel le radical phényle est le cas échéant substitué par au moins un radical alkyle ou alcoxy en C1 à C5, ceux-ci étant éventuellement substitués par un groupe amino, ou par un hétérocycle azoté ou oxygéné, un groupe -COOH ou -COOM ; ou un groupe -CH₂-hétérocycle, à 5 ou 6 éléments, azoté et/ou oxygéné ;

25

R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, ou un groupe -CH₂-COO-alkyl(C1 à C5);

et R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par -OH, un groupement phosphate, un radical alkoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy; ou un groupe alkyl (ou aryl)carbonyloxy ;

30

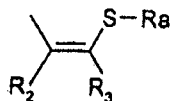
ou encore R_2 et R_3 forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ; R et R_3 peuvent être reliés pour former un cycle à 5 à 7 atomes (carbone, oxygène, soufre)

35

- α représente :

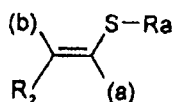
23

. soit une simple liaison, lorsque A et A' représentent A1 et A'1 : ou lorsque A et A' représentent A₂, c'est-à-dire un groupe -CHO ou -COCH₃, et B₂ et B'₂ représentent :



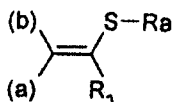
5

. soit, lorsque A et A' représentent A₂ et B₂ et B'₂ représentent R₁, un groupement de formule :



10

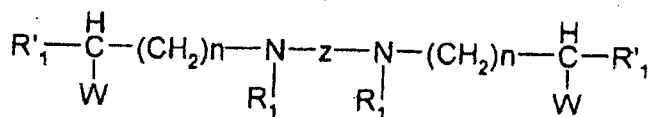
ou un groupement de formule :



15 dans lesquels (a) représente une liaison vers Z et (b) une liaison vers l'atome d'azote,

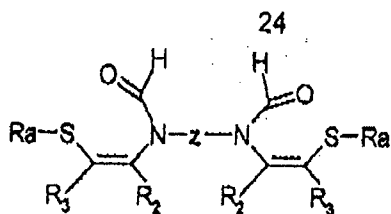
- Z représente un radical alkyle en C6 à C21, notamment de C12 ou C13 à C21, le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés, sous réserve que R'₁ ne représente pas H ou un radical alkyle en C1 ou C2, lorsque n = 3 ou 4, R₁ représente un radical alkyle en C1 à C4 et Z représente un radical alkyle en C6 à C10 ;

25 ■■ le composé (II) répondant à la formule :



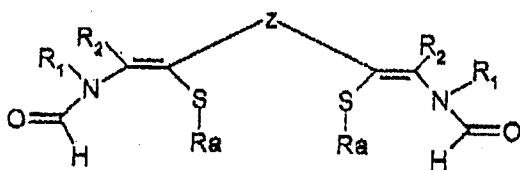
(II) ;

■■ le composé (III) répondant à la formule :



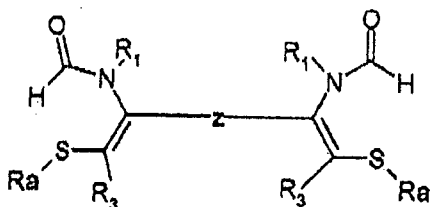
(III) ;

■ le composé (IV) répondant à la formule :



(IV) ;

■ le composé (V) répondant à la formule :



(V)

dans lesquelles Ra, R1, R'1, R2, R3, W, n et Z sont tels que définis précédemment,

et

■ l'artémisinine ou l'un de ses dérivés choisi parmi l'artésunate, l'artéméther, l'artéether, l'hydroartémisinine ou la dihydroartémisinine, pour le traitement et/ou la prévention du paludisme sévère.

2. Association selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel bis-thiazolium, composé de formule (VI) est choisi parmi :

- dibromure de 1,12-dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium] ;
- diiodure de 1,12-dodécaméthylène bis[4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl)thiazolium] ;
- diiodure de 1,12-dodécaméthylènebis(4-méthylthiazolium) ;
- diiodure de 1,16-hexadécaméthylènebis[4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl)thiazolium] ;

93

25

- diiodure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1,4-diméthyl)thiazolium] ;
- dibromure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1-benzyl,4-méthyl)-thiazolium] ;
- Diiodure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium] ;
- Dibromure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium] ;
- 5 - diiodure de dodécaméthylènebis[4-(1-méthyl)-thiazolium] ;
- dibromure de dodécaméthylènebis[4-(1-benzyl)-thiazolium].

3. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que chacun des principes actifs est destiné à être administré de façon simultanée ou
10 séquentielle.

4. Composition pharmaceutique comprenant des doses thérapeutiquement efficaces d'artémisinine ou de l'un de ses dérivés, et d'au moins un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI), ou l'un de ses précurseurs, tels que définis dans la
15 revendication 1, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, pour le traitement et/ou la prévention du paludisme sévère.

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que le sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) est le dibromure de 1,12-
20 dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium].

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 4 ou la revendication 5 caractérisée en ce que le dérivé d'artémisinine est l'artésunate.

25 7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisée en ce qu'elle est adaptée à l'administration orale, rectale ou injectable, et de préférence adaptée à l'injection intraveineuse, particulièrement sous forme de perfusion.

8. Utilisation d'une association selon l'une quelconque des revendications 1 à 3,
30 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention du paludisme sévère.

9. Kit pour le traitement ou la prévention du paludisme sévère comprenant, d'une part, au moins un sel de bis-thiazolium, composé de formule (VI) ou l'un de ses
35 précurseurs, et, d'autre part, au moins l'artémisinine ou l'un de ses dérivés, tels que définis dans la revendication 1, ledit composé de formule (VI) ou l'un de ses précurseurs et l'artémisinine ou l'un de ses dérivés étant dans des compartiments distincts et étant destinés à être administrés de façon simultanée ou séquentielle.

94

26

10. Kit selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il comprend, d'une part, au moins le dibromure de 1,12- dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium], et d'autre part, au moins l'artésunate.

95

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Capítulo II del tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(Artículo 36 y regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente	PARA ACCIÓN ADICIONAL		Véase la notificación de
Solicitud internacional nº PCT/FR2009/000129	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05.02.2009	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06.02.2008	
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP INV.A61K31/357			
Solicitante Sanofi-Aventis			

1.	El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.		
2.	Este INFORME comprende un total de <u>6</u> hojas, incluida la presente hoja de portada.		
3.	Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden: a. ☒ un total de (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) <u>9</u> hojas descritas a continuación: ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607). ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario. b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) , que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).		
4.	El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: ☒ Recuadro I Base del informe ☐ Recuadro II Prioridad ☐ Recuadro III Ausencia de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional		

Fecha de presentación de la petición de examen preliminar Internacional 15-01-2010	Fecha de terminación del presente informe 01.04.2010
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes	Funcionario autorizado Houyvet-Landriscina No. de teléfono: +49 89 2399-7506 

Recuadro I. Base del informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base
- ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el que se ha solicitado
 - ☐ de una traducción de la solicitud internacional al idioma siguiente, que es el idioma de una traducción proporcionada con los fines de:
 - ☐ la búsqueda internacional (según Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
 - ☐ la publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4.a))
 - ☐ el examen preliminar internacional (según Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a))
2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, este informe se basa en *(las hojas de reemplazo que se han enviado a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se denominan en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, páginas

1-7, 9-13, 15-19

como se depositaron inicialmente

8.14

recibido(s) el 25-03-2010

con fax

Reivindicaciones, N°.

1(parte 1),

recibida(s) el 25-03-2010 con carta de 15-01-2010

2(parte 2),3-10

1(parte 2),

recibido(s) el 25-03-2010

con fax

2(parte 1)

Dibujos, hojas

1/3-3/3

como se depositaron inicialmente

- ☐ en lo que se refiere a una lista de secuencia(s) y/o tabla(s) relativa(s), ver recuadro suplementario relativo a la lista de secuencia(s)

3. ☒ Las modificaciones han ocasionado la anulación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☒ las reivindicaciones, nos. **11**
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, N^{os}
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

97

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
nº
SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional

PCT/FR2009/000129

5. ☒ Este informe se ha establecido tomando en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la regla 91 (Regla 70.2(e))
6. ☐ El(los) informe(s) de búsqueda internacional suplementaria emitido(s) por la(s) Administración(es) _____ ha sido recibido y tenido en cuenta en la elaboración de esta opinión (Regla 45bis.8b) y c))

Recuadro V. Declaración motivada según el artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración
- | | | | |
|--------------------------|-----|------------------|-------------|
| Novedad | Sí: | Reivindicaciones | <u>1-10</u> |
| | No: | Reivindicaciones | |
| Actividad inventiva | Sí: | Reivindicaciones | <u>1-10</u> |
| | No: | Reivindicaciones | |
| Aplicabilidad industrial | Sí: | Reivindicaciones | <u>1-10</u> |
| | No: | Reivindicaciones | |
2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)
- véase hoja separada

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
nº
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)

Solicitud internacional
PCT/FR2009/000129

Con relación al punto I: Base de la Opinión

El presente informe de basa en las reivindicaciones 1-10 tal como se han depositado el 15.01.2010, habiéndose depositado la página 24 el 25.03.2010.

Las páginas de la descripción son las de la solicitud inicial, con excepción de las páginas 8 y 14 depositadas el 25.03.2010.

Con relación al punto V: Declaración motivada en cuando a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración

Il est fait référence aux documents suivants :

- D1: FR-A-2 796 642, citado en la solicitud
- D2: FR-A-2 884 715, citado en la solicitud
- D3: GELB ET AL.; CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, vol. 11, no. 4, 2007, páginas 440-445, XP022216091
- D4: TAUDON ET AL; JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, vol. 46, no. 1, Enero 2008, online 13.10.2007, páginas 148-156, XP022382363
- D5: RICHIER ERIC ET AL.; ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 50, no. 10, 2006, páginas 3381-3388, XP002493564
- D6: HAMZÉ ABDALLAH ET AL; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 10, 2005, páginas 3639-3643, XP002493565

A menos que se indique otra cosa, se hace referencia igualmente a los pasajes pertinentes citados en el informe de búsqueda para estos documentos.

a) D1 describe las sales de bis-tiazolio descritas en las reivindicaciones 1 y 2 o uno de sus precursores, y su utilización en el tratamiento del paludismo. La combinación de estas sales con artemisinina o uno de sus derivados está divulgada igualmente para el mismo tratamiento. Esta asociación, puede permitir obtener un efecto sinérgico o de evitación de resistencia.

D2 describe derivados de artemisinina, es decir, artesunato, ariemeter, arteeter, y dihidroartemisinina, en combinación con ferroquina en el tratamiento del paludismo. D2 informa igualmente que la OMS preconiza la asociación de los derivados de la artemisinina, formando parte los principios activos más eficaces contra el paludismo, con otros principios activos antipalúdicos en el tratamiento del paludismo, con el fin de evitar entre otros los problemas de resistencia.

99

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional

nº

SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)

PCT/FR2009/000129

D3 se refiere a un informe sobre los últimos descubrimientos en materia de tratamientos antimalaria. La artemisinina, artemeter y artesunato en principio se describen y se recomiendan para su utilización en combinación con otros principios antipalúdicos. Los derivados de bis-tiazolio, y particularmente el compuesto denominado T3, se describe a continuación. D4-D6 todos describen las sales de bis-tiazolio y particularmente T3 y T16, tal como se describen en las reivindicaciones 1 y 3, y su actividad antipalúdica.

D4-D6 todos describen las sales de bis-tiazolio y particularmente T3 y T16, tal como se describen en las reivindicaciones 1 y 3, y su actividad antipalúdica.

Ninguno de los documentos D1-D6 describe la combinación de las sales de bis-tiazolio con la artemisinina o uno de sus derivados y su utilización en el tratamiento del paludismo grave (Artículo 33(2) PCT).

b) Estas reivindicaciones implican igualmente una actividad inventiva por las siguientes razones:

D1, considerado como el documento de la técnica anterior más próximo, describe la asociación de una sal de bis-tiazolio o uno de sus precursores y la artemisinina o uno de sus derivados en el tratamiento del paludismo. Esta asociación puede permitir obtener un efecto de sinergia o de evitación de resistencia

El objeto de las reivindicaciones 1, 4, 8 y 9 difiere de D1 en que se refiere al tratamiento del paludismo grave.

El problema técnico a resolver puede definirse como el tratamiento de otra patología con la asociación conocida de D1.

La solución propuesta es asociar una sal de bis-tiazolio y más particularmente T3, con artesunato, artemeter, arteeter, hidroartemisinina o dihidroartemisinina y más particularmente artesunato.

El problema parece haberse resuelto porque como se indica en los ensayos *in vivo* y se ilustra en las figuras 1-5, la asociación T3-artesunato aporta un efecto sinérgico después del primer día de tratamiento.

La solución al problema parece igualmente implicar una actividad inventiva porque es justamente efecto rápido lo que se busca en el tratamiento del paludismo grave, en el que el pronóstico letal debe descartarse lo más rápida y eficazmente posible. El paludismo grave y el paludismo sin en efecto situaciones médicas distintas.

Así, incluso si los dos tipos de compuestos, bis-tiazolio por una parte y derivados de artemisinina por otra son conocidos respectivamente en la técnica anterior D3-D6 y D2-D3, y su asociación se describe y se sugiere en D1, es solamente por el tratamiento del paludismo (denominado no complicado) y no se ha ensayado en realizada jamás. Solo la presente solicitud ha medido la actividad antipalúdica de la asociación reivindicada, la ha comparado con los dos compuestos solos, y ha demostrado un efecto inesperado.

100

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional

nº

**SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

PCT/FR2009/000129

Las recomendaciones de la OMS según las cuales los derivados de la artemisinina deben asociarse con otros principios activos antipalúdicos solo se aplican al tratamiento del paludismo denominado no complicado y no al paludismo grave.

- N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-(2-hidroxietil)ditio-4-hidroxibut-1-enil]--1,12--diaminododecano (TS3d),
- N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-propilditio-4-metoxibut-1-enil]-1,12-diaminododecano (TS3d) y
- 5 - N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-propilditio-etenil]-1,12-diaminododecano (TS6b),

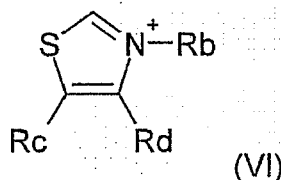
o bien:

- 2,17-(N,N'-diformil-N,N'-dimetil)diamino-3,16-S-tio-p-metoxibenzoil-6,13-dioxaoctadeca-2,16-dieno (TE9),
- 10 - 2,17-(N,N'-diformil-N,N'-dibencil)diamino-3,16-S-tio-p-metoxibenzoil-6,13-dioxaoctadeca-2,16-dieno (TE10),
- 3,18-(N,N'-diformil-N,N'-dimetildiamino-4,17-S-tiobenzoil-icosa-3,17-dienodioato de etilo (TE12),
- 3,18-(N,N'-diformil-N,N'-dibencil)diamino-4,17-S-tiobenzoil-icosa-3,17-dienodioato de
- 15 etilo (TE13),

o finalmente:

- 2,15-(N,N'-diformil-N,N'-dimetil)diamino-1,16-S-tiobenzoil-hexadeca-1,15-dieno (TE15),
- 20 - 2,15-(N,N'-diformil-N,N'-dibencil)diamino-1,16-S-tio-benzoil-hexadeca-1,15-dieno (TE16).

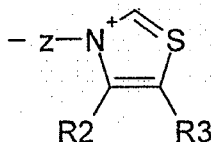
La patente europea EP 1196371 describe además derivados ciclizados generados a partir de precursores de sales de tiazolio, que presentan una buena actividad anti-palúdica y que responden a la fórmula general (VI):



25

en la cual:

- Rb representa R₁ o T, representando T el grupo de fórmula:



30

con la condición de que Z no representa un radical alquilo de C₆ a C₈, cuando Rc, Rd, R₂ y R₃ representan un radical metilo, o cuando Rc y Rd por una parte, y R₂ y R₃ por otra parte, forman juntos ciclos aromáticos de 6 átomos de carbono,

- Rd representa R₂ o P, representando P el grupo de fórmula:

Las mismas dosificaciones de T3, de artesunato o de la combinación de T3 y artesunato se utilizan en las formas unitarias de administración por vía rectal, con excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

5 Para un modo de administración para inyección parenteral, una forma unitaria de administración de T3 puede comprender, por ejemplo, 1 mg de T3 en una ampolla, así como excipientes usuales bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como glicerol y un tampón de fosfato, estando prevista la ampolla para 10 kg de peso corporal.

10 Igualmente, como ejemplo, una forma unitaria de administración de artesunato y T3 en una ampolla puede comprender 24 mg de artesunato y 1 mg de T3, así como excipientes usuales, tales como los citados anteriormente, administrándose la ampolla a razón de una ampolla por 10 kg de peso corporal.

15 La presente invención tiene igualmente por objeto un método de tratamiento y/o de prevención del paludismo que comprende la administración, a un paciente, de una dosis terapéutica eficaz de al menos una sal de tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, en particular T3, y de una dosis terapéutica eficaz de artemisinina o de uno de sus derivados, en particular artesunato, administrándose dichas dosis de forma simultánea o bien secuencial a dicho paciente, como se ha descrito anteriormente.

20 La presente invención se refiere igualmente a un método tal como se ha definido anteriormente, de tratamiento y/o prevención del paludismo, en particular del paludismo grave.

25 La invención tiene incluso por objeto la utilización de una asociación que comprende como principios activos, una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, tales como se ha descrito anteriormente, y artemisinina o uno de sus derivados, en particular artesunato, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención del paludismo, en particular del paludismo grave.

30 La invención tiene por último por objeto
- un kit para el tratamiento o la prevención del paludismo grave que comprende, por una parte, al menos una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, y, por otra parte, al menos artemisinina o uno de sus derivados, en particular artesunato, estando dicho compuesto de fórmula (VI) / precursor y artemisinina / derivado en compartimentos o bolsas para perfusión distintos y estando
35 destinados a ser administrados de forma simultánea o secuencial, y

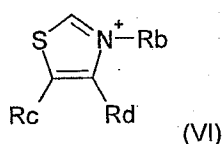
● REIVINDICACIONES MODIFICADAS

● PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD

REIVINDICACIONES

1. Asociación, que comprende como principios activos

- una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI):

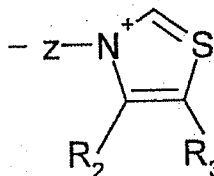


5

en la que

Rb representa:

- un grupo R_1 que representa él mismo un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C_1 a C_5 , eventualmente sustituido con un radical arilo (principalmente un radical fenilo), un hidroxilo, un alcoxi, en el que el radical alquilo comprende de 1 a 5 átomos de carbono, o ariloxi (particularmente fenoxi),
- o bien un grupo T, representando T el grupo de fórmula:



15

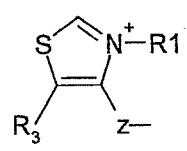
en la que:

- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C_1 a C_5 , o un grupo $-CH_2-COO-$ alquilo(C_1 a C_5);
- R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alqueno de C_1 a C_5 , si es necesario sustituido con $-OH$, un grupo fosfato, un radical alcoxi, en el que el radical alquilo es de C_1 a C_3 , o ariloxi; o un grupo alquilo (o aril)carboniloxi;
- o incluso R_2 y R_3 forman juntos un ciclo de 5 ó 6 átomos de carbono; R_2 y R_3 pueden estar unidos para formar un ciclo o un heterociclo de 5 a 7 eslabones que comprende eventualmente uno o varios heteroátomos de O y/o S,
- Z representa un radical alquilo de C_6 a C_{21} , principalmente de C_{12} o C_{13} a C_{21} , si es necesario con la inserción de uno o varios enlaces múltiples, y/o uno o varios heteroátomos de O y/o S, y/o uno o varios ciclos aromáticos, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos,

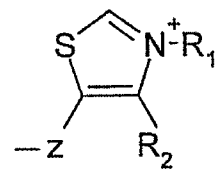
25

con la condición de que Z no representa un radical alquilo de C₆ a C₈, cuando Rc, Rd, R₂ y R₃ representan un radical metilo, o cuando Rc y Rd por una parte, y R₂ y R₃ por otra parte, forman juntos ciclos aromáticos de 6 átomos de carbono,

5 . Rd representa R₂ tal como se ha definido anteriormente o P, representando P el grupo de fórmula:



. Rc representa R₃ tal como se ha definido anteriormente o U, representando U el grupo de fórmula:



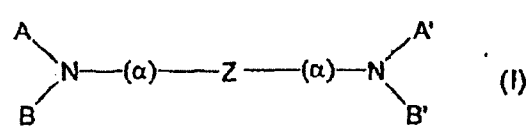
10

entendiéndose que Rb = T, si Rc = R₃ y Rd = R₂; Rd = P, si Rc = R₃ y Rb = R₁; y Rc = U, si Rb = R₁ y Rd = R₂, en forma de una base libre, sal, hidrato o solvato,

■ uno de sus precursores elegido entre los compuestos de fórmula (I) a (V),

15

■ ■ respondiendo el compuesto (I) a la fórmula:

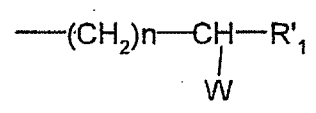


en la que

- A y A' son idénticos o diferentes uno del otro y representan:

20

. bien, respectivamente, un grupo A₁ y A'₁ de fórmula:



donde n es un número entero de 2 a 4; R'₁ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C₁ a C₅, eventualmente sustituido con un radical arilo (principalmente un radical fenilo), un hidroxilo, un alcoxi, en el que el radical alquilo comprende de 1 a 5 átomos de carbono, o ariloxi (principalmente fenoxi);

25

y W representa un átomo de halógeno, elegido entre cloro, bromo o yodo, o un grupo nucleóforo, como el radical tosilo $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$, mesitilo $\text{CH}_3\text{-SO}_3$, $\text{CF}_3\text{-SO}_3$, $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$,

. bien un grupo A_2 que representa un radical formilo -CHO , o acetilo -CO-CH_3 ,

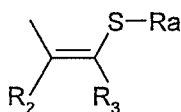
5

- B y B' son idénticos o diferentes uno del otro y representan:

. bien respectivamente los grupos B_1 y B'_1 , si A y A' representan respectivamente A_1 y A'_1 , B_1 y B'_1 representan un grupo R_1 que tiene la misma definición que R'_1 anterior, pero no puede ser un átomo de hidrógeno,

10

. bien respectivamente los grupos B_2 y B'_2 , si A y A' representan A_2 , B_2 o B'_2 siendo el grupo R_1 tal como se ha definido anteriormente, o un grupo de fórmula:



en la que -Ra representa un grupo RS- o RCO- , donde R es un radical alquilo de C_1 a C_6 , principalmente de C_1 a C_5 , lineal, ramificado o cíclico, si es necesario sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi o ariloxi, o un grupo amino y/o un grupo -COOH o COOM , donde M es un alquilo de C_1 a C_3 ; un radical fenilo o bencilo, en el que el radical fenilo está, si es necesario, sustituido con al menos un radical alquilo o alcoxi de C_1 a C_5 , estando estos eventualmente sustituidos con un grupo amino o con un heterociclo nitrogenado o oxigenado, un grupo -COOH o -COOM ; o un grupo $\text{-CH}_2\text{-}$ heterociclo, de 5 ó 6 elementos, nitrogenado y/u oxigenado;

20

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C_1 a C_5 , o un grupo $\text{-CH}_2\text{-COO-}$ alquilo (C_1 a C_5);

25

y R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alqueno de C_1 a C_5 , si es necesario sustituido con -OH , un grupo fosfato, un radical alcoxi, en el que el radical alquilo es de C_1 a C_3 , o ariloxi; o un grupo alquil(o aril)-carboniloxi;

30

o incluso R_2 y R_3 forman juntos un ciclo de 5 ó 6 átomos de carbono; R_2 y R_3 pueden estar unidos para formar un ciclo de 5 a 7 átomos (carbono, oxígeno, azufre)

- α representa:

$$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_2 \quad \text{R}_3 \end{array} \quad \text{S-Ra}$$
$$\begin{array}{c} \text{(b)} \quad \text{S-Ra} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_2 \quad \text{(a)} \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{(b)} \\ \diagup \\ \text{C} = \text{C} \diagdown \text{S-Ra} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{(a)} \quad \text{R}_3 \end{array}$$

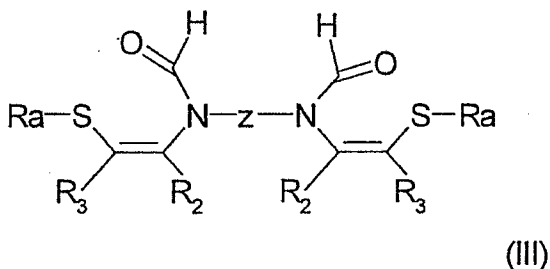
10

15

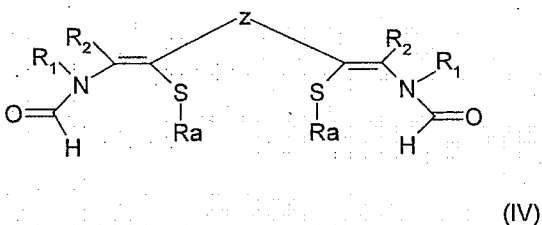
$$\text{R}'_1-\overset{\text{H}}{\underset{\text{W}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_n-\underset{\text{R}'_1}{\text{N}}-\underset{\text{R}'_1}{\text{N}}-\text{z}-\underset{\text{R}'_1}{\text{N}}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{H}}{\underset{\text{W}}{\text{C}}}-\text{R}'_1$$

(11)

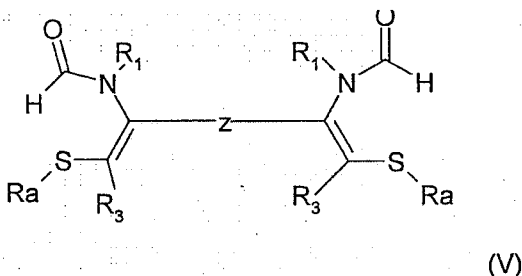
20



■ ■ ■ el compuesto (IV) responde a la fórmula :



5 ■ ■ ■ el compuesto (V) responde a la fórmula :



en las que Ra, R₁, R'₁, R₂, R₃, W, n y Z son tales como se han definido anteriormente;

y

10

■ la artemisinina o uno de sus derivados elegido entre artesunato, artemeter, arteeter, hidroartemisinina o dihidroartemisinina, para el tratamiento y/o la prevención del paludismo grave.

15

2. Asociación según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la sal de bistiazolio, compuesto de fórmula (VI) se elige entre:

- dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietil)thiazolio];
- diyoduro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-metoxietil)thiazolio];
- diyoduro de 1,12-dodecametilenobis(4-metilthiazolio);
- 20 - diyoduro de 1,16-hexadecametilenobis[4-metil-5-(2-metoxietil)thiazolio];

- diyoduro de 3,10-dioxadodecametilenobis[5-(1,4-dimetil)tiазolio];
- dibromuro de 3,10-dioxadodecametilenobis[5-(1-bencil,4-metil)-tiазolio];
- diyoduro de dodecametilenobis[5-(1-metil-4-etoxicarboniletil)-tiазolio];
- dibromuro de dodecametilenobis[5-(1-metil-4-etoxicarboniletil)-tiазolio];
- 5 - diyoduro de dodecametilenobis[4-(1-metil)-tiазolio]; y
- dibromuro de dodecametilenobis[4-(1-bencil)-tiазolio].

10 3. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque cada uno de los principios activos se destina a la administración de forma simultánea o secuencial.

15 4. Composición farmacéutica que comprende dosis terapéuticamente eficaces de artemisinina o de uno de sus derivados, y al menos una sal de bis-tiазolio, compuesto de fórmula (VI), o uno de sus precursores, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento y/o la prevención del paludismo grave.

20 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada porque la sal de bis-tiазolio, compuesto de fórmula (VI) es dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietil) tiазolio].

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, caracterizada porque el derivado de artemisinina es artesunato.

25 7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada porque está adaptada para la administración oral, rectal o inyectable, y preferiblemente adaptada para inyección intravenosa, particularmente en forma de perfusión.

30 8. Utilización de una asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención del paludismo grave.

35 9. Kit para el tratamiento o la prevención del paludismo grave que comprende por una parte al menos una sal de bis-tiазolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores y, por otra parte, al menos artemisinina o uno de sus derivados, tal como se definen en la reivindicación 1, dicho compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores y la artemisinina o uno de sus derivados estando en compartimentos distintos y estando destinados a ser administrados de forma
40 simultánea o secuencial.

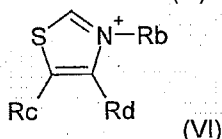
110

10. Kit según la reivindicación 9, caracterizado porque comprende, por una parte, al menos dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietil)tiiazolio], y por otra, al menos artesunato.

(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	A61K 031/357
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	SANOFI-AVENTIS
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0800618	(32) Fecha 06/02/2008	(33) País FR
		(72) Inventor(es)	LAURENT FRAISSE Y OTROS
		(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:		06/09/2010
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud:		05/02/2009
	No. de solicitud PCT/FR2009/000129		
(87)	Publicación internacional		
	Fecha:		24/09/2009
	N° publicación:		WO 2009/115666 A3
(54) Título: ASOCIACIÓN ENTRE UNA SAL DE BIS-TIAZOLIO O UNO DE SUS PRECURSORES Y ARTEMISININA O UNO DE SUS DERIVADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO GRAVE			

Reivindicación(es):

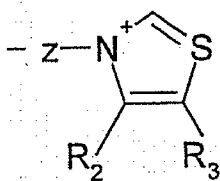
1. Asociación, que comprende como principios activos una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI):



en la que

. Rb representa:

- un grupo R₁ que representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C₁ a C₅, eventualmente sustituido con un radical arilo (principalmente un radical fenilo), un hidroxilo, un alcoxi, en el que el radical alquilo comprende de 1 a 5 átomos de carbono, o arilo (principalmente fenilo),
- o bien un grupo T, representando T el grupo de fórmula:

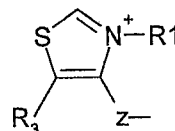


en la que:

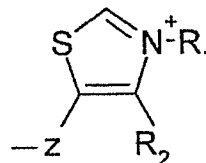
- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C₁ a C₅, o un grupo -CH₂-COO-alquilo(C₁ a C₅);
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alquenilo de C₁ a C₅, si es necesario sustituido con -OH, un grupo fosfato, un radical alcoxi, en el que el radical alquilo es de C₁ a C₃, o ariloxi; o un grupo alquilo (o aril)carboniloxi; o incluso R₂ y R₃ forman juntos un ciclo de 5 ó 6 átomos de carbono; R₂ y R₃ pueden estar unidos para formar un ciclo o un heterociclo de 5 a 7 eslabones que comprende eventualmente uno o varios heteroátomos de O y/o S,
- Z representa un radical alquilo de C₆ a C₂₁, principalmente de C₁₂ o C₁₃ a C₂₁, si es necesario con la inserción de uno o varios enlaces múltiples, y/o uno o varios heteroátomos de O y/o S, y/o uno o varios ciclos aromáticos, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, con la condición de que Z no representa un radical alquilo de C₆ a C₈, cuando R_c, R_d, R₂ y R₃ representan un radical metilo,

o cuando Rc y Rd por una parte, y R₂ y R₃ por otra parte, forman juntos ciclos aromáticos de 6 átomos de carbono.

. Rd representa R_2 tal como se ha definido anteriormente o P, representando P el grupo de fórmula:



. Rc representa R_3 tal como se ha definido anteriormente o U, representando U el grupo de fórmula:



entendiéndose que $R_b = T$, si $R_c = R_3$ y $R_d = R_2$; $R_d = P$, si $R_c = R_3$ y $R_b = R_1$; y $R_c = U$, si $R_b = R_1$ y $R_d = R_2$, en forma de una base libre, sel. hidrato o solvato.

o uno de sus precursores, y
artemisinina o uno de sus derivados,
para el tratamiento y/o la prevención del paludismo grave.

2. Asociación según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de artemisinina se elige entre artesunato, arteméter, arteéter, hidroartemisinina o dihidroartemisinina.
3. Asociación según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la sal de bistiazolio, compuesto de fórmula (VI) se elige entre:
- dibromuro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-hidroxietyl)tiiazolio];
 - diyoduro de 1,12-dodecametilenobis[4-metil-5-(2-metoxietyl)tiiazolio];
 - diyoduro de 1,12-dodecametilenobis(4-metiltiiazolio);
 - diyoduro de 1,16-hexadecametilenobis[4-metil-5-(2-metoxietyl)tiiazolio];
 - diyoduro de 3,10-dioxadodecametilenobis[5-(1,4-dimetil)tiiazolio];

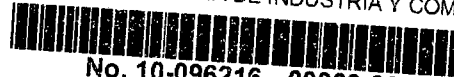
212

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 59,079
FECHA : JULIO 21 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-096216- -00000-0000

Fecha: 2010-08-06 11:28:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIY!! Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111850491	19/07/2010	31,979,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14775-841-141-6



No. 10-096216- -00000-0000

Fecha: 2010-08-06 11:28:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 096216
	Solicitud internacional	pct/fr2009/000129
	Fecha inicio fase nacional	06/09/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

Nº 1.404.7

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

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

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

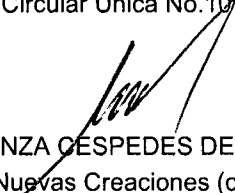
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 096216



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 OCT. 2010
adpa11