



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Otras

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-56913

21 EXPEDIENTE No

54 TITULO COMPOSICIONES FARMACEUTICAS A BASE DE
DERIVADOS DE AZETIDINA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK 31/397

71 SOLICITANTE BUENTIS PHARMA. S.A.

DOMICILIO ANTONY, FRANCIA

74 APODERADO GUSTAVO HOLLMANN RESTRETO

22 BOGOTA D C 17 DE JUNIO DE 2004

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04056913 00000000 Folio: 97
Fecha (MM): 2004-06-17 16:59:28
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: ENEB DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AVENTIS PHARMA S.A.

Dirección: 20 avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony, Francia

Nacionalidad o Domicilio: Antony, Francia
Lugar de Constitución: Francia

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.878.023 TP 5903

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: COTE Sophie

Dirección 22 rue Pasteur,

Nacionalidad o Domicilio: F-92160 Antony, Francia

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR02/04514

Fecha Diciembre 20 de 2002

Publicación Internacional No. WO 03/053431 A2

Fecha Julio 3 de 2003

⑥ Título (54) "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS A BASE DE DERIVADOS DE AZETIDINA".

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 31/397

⑧ PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

Francia

(32) Fecha

Diciembre 21, 2002

(31) Numero de Solicitud

01 16638

⑨ Comprobante de pago No. 04 - 47.254

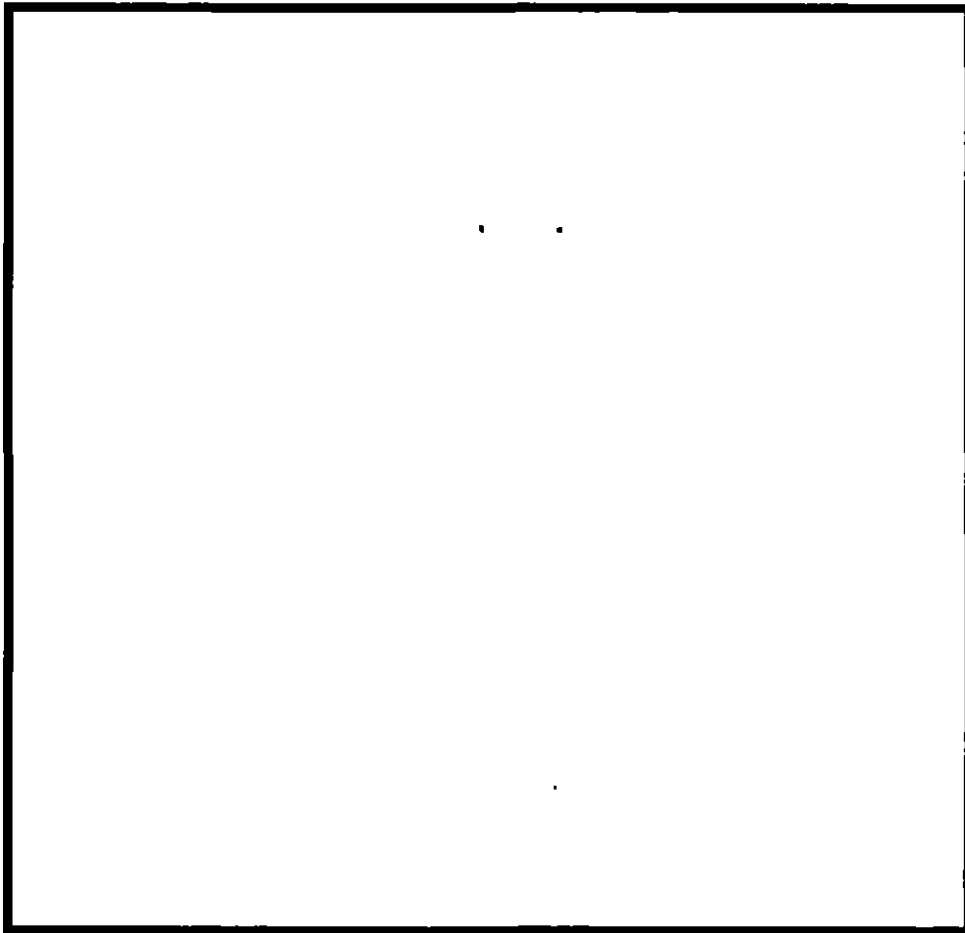
Fecha Junio 11 de 2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ANEXOS

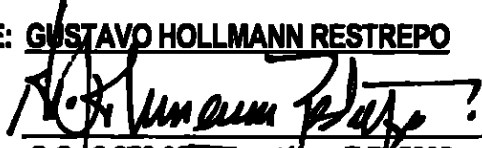
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros **Reporte de Búsqueda Internacional.**

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
BOBINEAU Valérie	14 bis rue du Clos de Massy,	F-92160 ANTONY, FRANCIA
PERACCHIA Maria-Teresa	18 rue Cuvier,	F-75005 PARIS, FRANCIA

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia de la solicitud PCT internacional.

Certificado de utilidad – Certificado de Adición.

Forma PCT/IPEA/401 correspondiente a la petición del Examen Preliminar Internacional

Forma PCT/IPEA/409 correspondiente al informe del Examen Preliminar Internacional.

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 97

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 47,234
FECHA : JUNIO 11 DE 2004

Radicacion : 04056913 00000000
Fecha (OMB): 2004-06-17 16:59:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE		TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMANN	A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4942716	11/06/2004	4,706,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.

BON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. : 55828

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned , acting on behalf of and representing of **Aventis Pharma S.A.** domiciled in, avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY, FRANCIA, hereby appoint(s) **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** and/or **LUIS PATIÑO LEYVA**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in *Antony* on this *26th* day of *May* of *2003*

François DAVID
FONDE DE POUVOIR

Aventis Pharma S.A.
Société Anonyme à Directoire
et Conseil de Surveillance
au Capital de 620 041 041 Francs
20, avenue Raymond Aron
F - 92160 Antony
R.C.S. Nanterre B 304 443 204

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

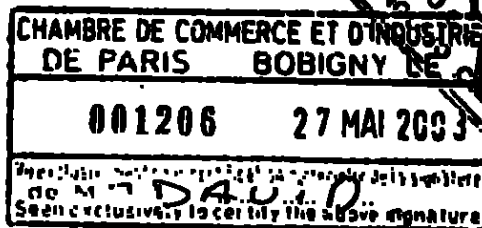
Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, , nombró(amos) a **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** y/o **LUIS PATIÑO LEYVA**, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de



POUR LE PRÉSIDENT DE LA CHAMBRE
DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS

Frédéric MOROT

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. = République Française

Le présent acte public

2. = a été signé par ... *Ch. ...* ...

3. = agissant en qualité de ... *Ch. ...* ...

4. = est revêtu du sceau de ... *Ch. ...* ...

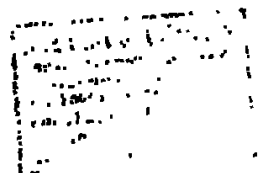
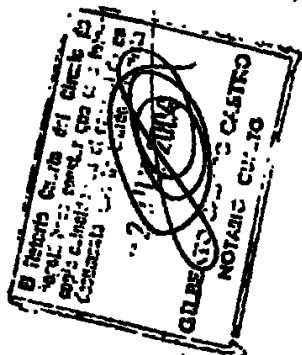
ATTESTE

5. = à Paris le *2. Juin. 63*

7. = Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

N° *6.62.24*

La signature



**CERTIFICATION
COMPANIES**

The undersigned _____ certifies: that the preceding signature(s) reading _____ is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of _____ of _____; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of _____.

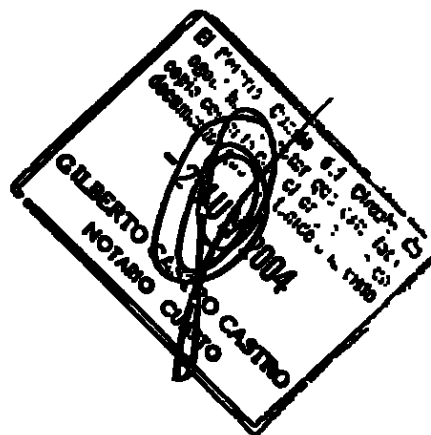
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in _____ on this _____ day of _____ of _____.

**CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES**

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.



SELLO DE CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE PARIS

001206

MAYO 27 DE 2003

CERTIFICANDO QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE ES CORRECTA Y VERDADERA.

POR EL PRESIDENTE DE LA CÁMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE

PARIS. FIRMA (ILEGIBLE)

FEDERIC MOROT

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1 REPUBLICA FRANCESA

LA PRESENTE ACTA PUBLICA

2 HA SIDO FIRMADA POR (ILEGIBLE)

3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE (ILEGIBLE)

4 SELLO DE (ILEGIBLE)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
463067
Cuya firma aparece en el
documento descrito,
las funciones indicadas

CERTIFICA

5 EN PARIS

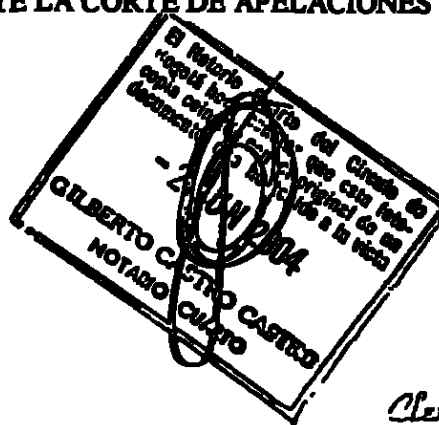
EL 2 DE JUNIO DE 2003

7 POR EL PROCURADOR GENERAL ANTE LA CORTE DE APELACIONES

8 BAJO EL NÚMERO 48091

FIRMADO, ILEGIBLE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 JUL 14 P 12:54
SEDE LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN



Clemencia Paredes Tejeda
TRANSCRIPTORA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
2003 JUN 14 12:54

TRADUCCION OFICIAL NO. 203711 de un documento escrito en FRANCES, el cual para su identificación se sella con el sello de MARIA EUGENIA SANINT, Traductora Oficial según Resolución No. 4118 del Ministerio de Justicia de Colombia.

Cámara de Comercio de NANTERRE
4, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

Extracto Kbis

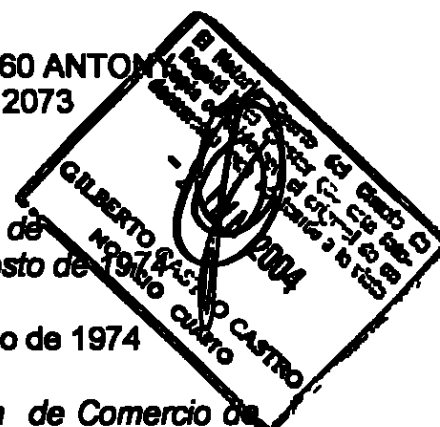
MATRICULA EN EL REGISTRO MERCANTIL Y DE SOCIEDADES
Extracto al 31 de marzo de 2003

IDENTIFICACION

Razón Social:	AVENTIS PHARMA S.A
Número de Identificación:	304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite:	1982 B 00155
Fecha de matrícula:	26 de enero de 1982

INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA JURIDICA

<i>Forma jurídica:</i>	sociedad anónima con junta directiva y consejo de vigilancia
<i>Con capital de:</i>	899.602.128,48 Euros
<i>Dirección de la sede:</i>	20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
<i>Duración de la sociedad:</i>	Hasta el 24 DE SEPTIEMBRE, 2073
<i>Fecha de cierre de cuentas:</i>	31 de diciembre
<i>Constitución-Registro de la Escritura de Constitución:</i>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de PARIS, 28 de agosto de 1974
<i>Publicación:</i>	Petites affiches del 16 de agosto de 1974
<i>Transferencia de:</i>	PARIS
<i>Registro de la escritura:</i>	En la Escribanía de la Cámara de Comercio de NANTERRE, el 6 de enero de 1982, bajo el número 162
<i>Publicación en la Secretaría de la nueva sede:</i>	Journal Petites affiches del 20 de noviembre de 1981



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 4118 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 1993
del Ministerio de Justicia

ADMINISTRACION

Presidente de la Junta Directiva
MALABRY

Señor BRISSON GILLES
nacido el 08/01/1952 en CHATENAY
92290
de nacionalidad francesa
residente en el 11 RUE DE LA
CHRETIENTE 92330 SCEAUX

Presidente y miembro del consejo de
Vigilancia

Señor SOURSAC THIERRY
nacido el 22/04/1957 en HANNOGNE ST
MARTIN 08160
de nacionalidad francesa
residente PO BOX 669 –
RIEGELSVILLE, PA 18077 ESTADOS
UNIDOS

Vice-presidente de la junta directiva
Y director general

Señor JACQUESSON OLIVIER
nacido el 18/10/1949 en PARIS 75016
de nacionalidad francesa
residente en 104 RUE D'AGUESSEAU
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

Vice-presidente y miembro del
Consejo de vigilancia

Señor DUBOIS BERNARD
nacido el 25/01/1945 en CONDE SUR L
ESCAUT 59163
de nacionalidad francesa
residente en FUCHSHOHL 11910 60431
FRANCKFURT (ALEMANIA)

Director General – miembro de la
Junta directiva

Señor CHEVALIER ALAIN
nacido el 21/06/1953 en ARGELIA
(ARGELIA)
de nacionalidad francesa
residente en 140 RUE DE VERSAILLES
78150 LE CHESNAY

Director general –miembro de la
Junta directiva

Señor EVEN DOMINIQUE
nacido el 21/07/1952 en MONTREUIL
93100

MARIA EUSEBIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N.º 4110 DEL
5 DE SEPT. 2004 DE F. CO
del Ministerio de Justicia

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 1110 DEL
5 DE SEPT. 1943
del Ministerio de Justicia

de productos químicos, en particular los destinados a la farmacia humana, veterinaria y a la alimentación animal, y empacados o no con miras a la venta al peso medicinal; bien sea de composiciones, preparaciones, objeto o artículos destinados al uso de la medicina humana y veterinaria. Las actividades relacionadas con la comercialización de especialidades farmacéuticas, a saber, en particular, fármaco-vigilancia, información médica y publicidad, seguimiento y retiro eventual de los lotes, así como de las operaciones de almacenamiento correspondientes.

Dirección de la sede principal 20 AVENUE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Forma de comercialización *negocio comercial* dado en
arriendo-administración a RHONE
POULENC CHIMIE A PARTIR DEL 1 DE
ENERO DE 1990

OBSERVACIONES

25 de noviembre de 1985, número 16718

Homologación de los estatutos (a.G.e. Dui 27 de junio de 1985)

5 de febrero de 2001, número 63690

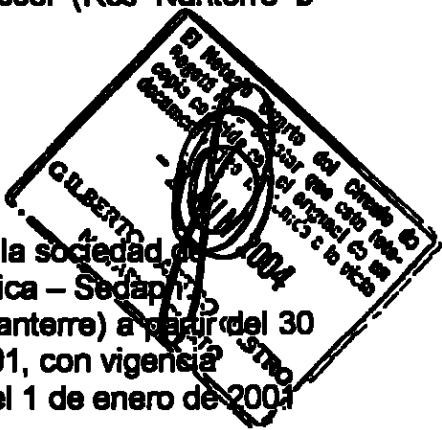
Fusión absorción de la sociedad Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre b 552081473) a partir del 31/12/2000

20 de julio de 2001, número 70501

Valor exacto del capital: 620 541 846,87 euros

16 de abril de 2002, número 82584

Fusión absorción de la sociedad de aplicación farmacéutica – Sedapht (334 733 235 Res Nanterre) a partir del 30 de noviembre de 2001, con vigencia retroactiva a partir del 1 de enero de 2001



ESTABLECIMIENTOS BAJO LA JURISDICCION DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Dirección: 182-184 AVE ARISTIDE BRIAND, 92160 ANTONY

MARIA EUGENIA SANINT 4
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2002

Actividad: Investigación, experimentación, desarrollo de toda clase de productos químicos y procedimientos de fabricación o formulación en el dominio de la salud humana y animal y la alimentación animal.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1983

Clase de comercialización: comercialización directa

Dirección: 101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Actividad: Compra y fabricación, preparación, tratamiento y venta de toda clase de productos químicos para la industria y la farmacia.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1987

Origen del negocio

comercial: negocio comercial adquirido mediante aporte

Empresa comercializadora anterior:

STE CHIMIQUE POINTET GIRARD

Número de identificación B6520577928

Diario Journal spécial des sociétés françaises del 17 de enero de 1987

Forma de comercialización : comercialización directa

Dirección : 18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Actividad Estudios biológicos, fisicoquímicos y galénicos con miras a la elaboración de nuevos medicamentos – realización de pruebas de investigación terapéutica, preparación de muestras.

Inicio del negocio: 1 de enero de 1987

Origen del establecimiento comercial: establecimiento comercial por aporte

Empresa comercializadora anterior: INSTITUT DE BIOPHARMACIE RHONE
POULENC – I.B.P., RHONE POULENC

Modo de comercialización directa

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION DEL
6 DE SEP
del Ministerio de Justicia



ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA JURISDICCIÓN DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Escribania de COMPIEGNE (6002)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00071

Escribania de THIERS (6306)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00028

Escribania de BOBIGNY (9301)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 00793

Escribania de CRETEIL (9401)
Establecimiento Secundario

Número de trámite 2001 B 23655

Extracto expedido en NANTERRE, el 1 de abril de 2003 en 4 hojas útiles

El Secretario de la Cámara

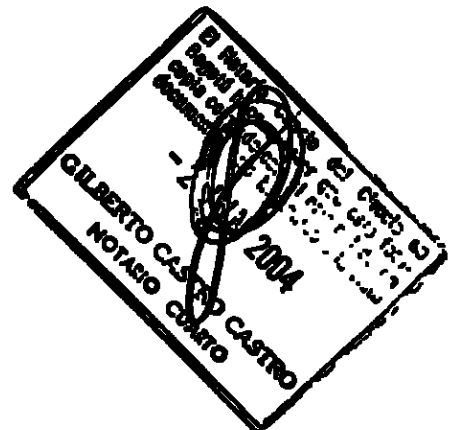
(Firma ilegible)

Fin del extracto

APOSTILLA

(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa COLOMBIA
El presente Documento Público
2. Fue firmado por: Doucede
3. Quien actúa en calidad de: NOTARIO
4. Lleva el sello de Cámara de Comercio de Nanterre



TERESA EUGENIA SANJUNT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 4113 DEL
5 DE SEP 1980
del Ministerio de Justicia

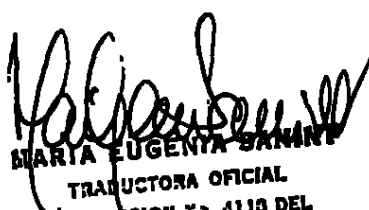
Certifica

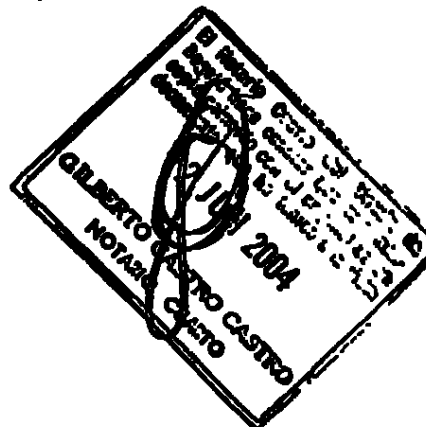
5. En VERSALLES
6. El 2 de julio de 2003
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 11234/03
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.
- 10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 11 de julio de 2003


MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N. 4110 DEL
3 DE SEPTIEMBRE DE 1990
del Ministerio de Justicia



NOTA DE RECIBO DE LA COMISARIA

Comisaria

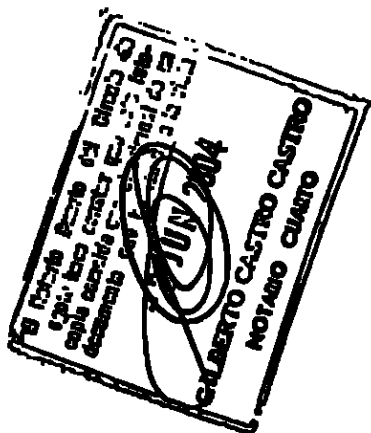
6559

CUYA FERIA SE CELEBRA EN EL
PORTUENAL DE LA COMISARIA

CU SE ASUME
SPR 2000 04/11/2000

2003 JUL 11 P 12:07

JEFF DE LEY
SANTA FE DE BOGOTA D.C.





Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

Mode d'exploitation : fonds donné en location-gérance à : RHONE POULENC CHIMIE A
COMPTER DU 01 JANVIER 1990

OBSERVATIONS

25 Novembre 1985 , numéro 16718

Mise en harmonie des statuts (a.G.e Dui 27 juin 1985) -

05 Février 2001 , numéro 63690

Fusion absorption de la société Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre
b 552081473) à compter du 31/12/2000

20 Juillet 2001 , numéro 70501

Montant exact du capital : 620 541 846,87 euros -

16 Avril 2002 , numéro 82584

Fusion absorption de la société d'application pharmaceutique - Sedaph
(334 733 235 Rcs Nanterre) à compter du 30 novembre 2001 avec effet
rétroactif au 1er janvier 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse : 182-184 AVE ARISTIDE BRIAND 92160 ANTONY
Activité : Recherche, expérimentation, développement de tous produits
chimiques et procédés de fabrication ou de formulation dans
Ledomaine de la Snte humaine et animale et de l'alimentation animale

Début d'exploitation : 01 Janvier 1983

Mode d'exploitation : exploitation directe

Adresse : 101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Activité : Achat et fabrication, préparation, traitement et vente de tous produits
chimiques pour l'industrie et pharmacie

Début d'exploitation : 01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce : fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant : STE CHIMIQUE POINTET GIRARD,

n° d'identification B652057928

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987

Mode d'exploitation : exploitation directe

Adresse : 18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Activité : Études biologiques, Physiochimiques et galéniques en vue de la mise
au point de nouveaux médicaments - conduite d'études de recherche
thérapeutique préparation d'Echantillons.

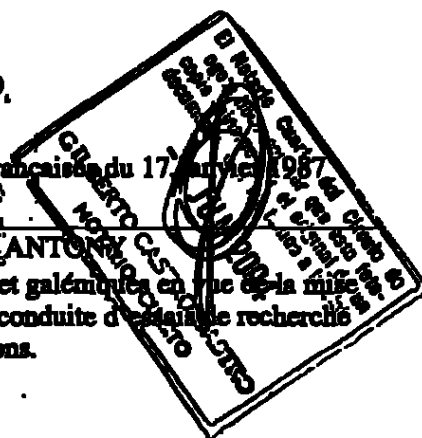
Début d'exploitation : 01 Janvier 1987

Origine du fonds de commerce : fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant : INSTITUT DE BIOPHARMACIE RHONE POULENC - I.B.P.

RHONE POULENC

exploitation directe



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

n° identification B318122405

Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987

Mode d'exploitation :

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de COMPIEGNE (6002)

Numéro de gestion 2001 B 00071

Etablissement Secondaire

Greffe de THIERS (6306)

Numéro de gestion 2001 B 00028

Etablissement Secondaire

Greffe de BOBIGNY (9301)

Numéro de gestion 2001 B 00793

Etablissement Secondaire

Greffe de CRETEIL (9401)

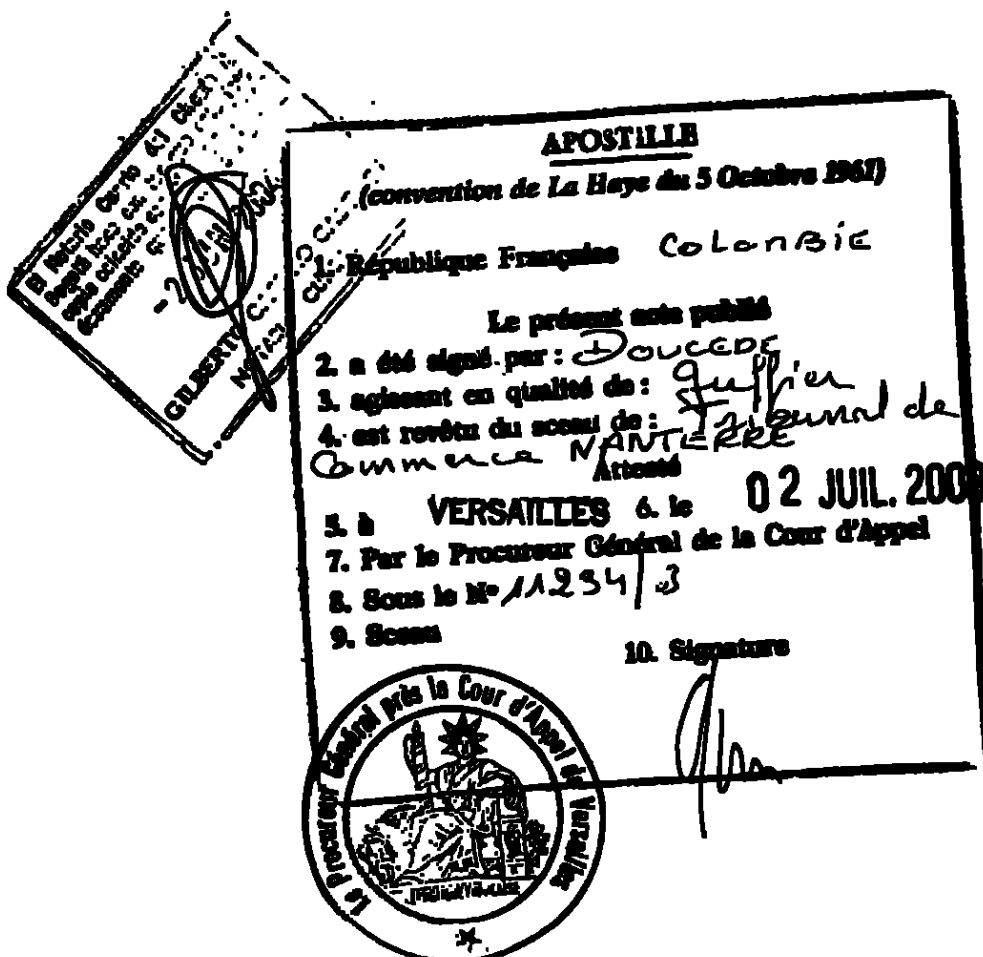
Numéro de gestion 1986 B 23655

Etablissement Secondaire

Extrait délivré à NANTERRE, le 01 avril 2003 sur 4 page(s)

Le Greffier,

Fin de l'extrait





Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

IDENTIFICATION

Dénomination sociale : AVENTIS PHARMA S.A.
Numéro d'identification : 304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Numéro de gestion : 1982 B 00155
Date d'immatriculation : 26 Janvier 1982

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique : société anonyme à directoire et conseil de surveillance
Au capital de : 899.602.128,48 Euros
Adresse du siège : 20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
Durée de la société : Jusqu'au 24 SEPTEMBRE 2073
Date d'arrêté des comptes : 31 Décembre
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : Au Greffe du Tribunal de Commerce de PARIS
le 28 Août 1974
Publication : Petites affiches du 16 Août 1974
Transfert de : PARIS
Dépôt de l'acte : Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE
le 06 Janvier 1982 sous le numéro 162
Publication au Greffe du nouveau siège : Journal Petites affiches du 20 Novembre 1981

ADMINISTRATION

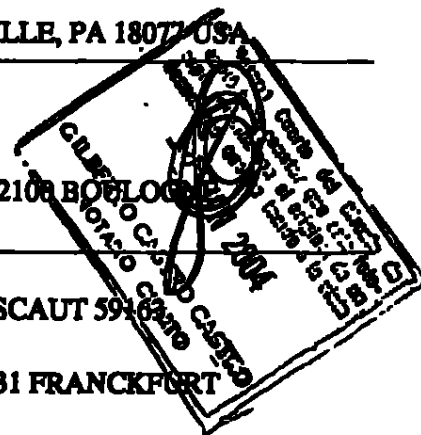
Président du directoire Monsieur BRISSON GILLES
né(e) le 08/01/1952 à CHATENAY MALABRY 92290
de nationalité Française
demeurant 11 RUE DE LA CHRETIENNE 92330 SCEAUX

Président et membre du conseil de surveillance Monsieur SOURSAC THIERRY
né(e) le 22/04/1957 à HANNOGNE ST MARTIN 08160
de nationalité Française
demeurant P O BOX 669 - RIEGELSVILLE, PA 18072 USA

Vice président du directoire et directeur général Monsieur JACQUESSON OLIVIER
né(e) le 18/10/1949 à PARIS 75016
de nationalité Française
demeurant 104 RUE D AGUESSEAU 92100 BOULOGNE BILLANCOURT

Vice président et membre du conseil de surveillance Monsieur DUBOIS BERNARD
né(e) le 25/01/1945 à CONDE SUR L ESCAUT 59160
de nationalité Française
demeurant FUCHSHOHL 119 - D-60431 FRANCKFORT (ALLEMAGNE)

Directeur général - membre du directoire Monsieur CHEVALLIER ALAIN



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 31 Mars 2003

<i>Directeur général – membre du directoire</i>	né(e) le 21/06/1953 à ALGER (ALGERIE) de nationalité Française demeurant 140 RUE DE VERSAILLES 78150 LE CHESNAY Monsieur EVEN DOMINIQUE né(e) le 21/07/1952 à MONTREUIL 93100 de nationalité Française demeurant 33 RUE GABRIEL PERI 94220 CHARENTON
<i>Directeur général – membre du directoire</i>	Monsieur WESS GUNTHER né(e) le 15/07/1955 à ROCKINGEN 99 (ALLEMAGNE) de nationalité Allemande demeurant LANGENSELBORDER WEG 35 53526 ERLENSEE ALLEMAGNE
<i>Membre du conseil de surveillance</i>	Monsieur FINANCE MICHEL né(e) le 23/09/1957 à EPINAL 88000 de nationalité Française demeurant ROTBORNSTRASSE 21 61440 OBERURSEL ALLEMAGNE
<i>Membre du conseil de surveillance</i>	Monsieur PEYRE PHILIPPE né(e) le 30/03/1951 à CARPENTRAS 84200 de nationalité Française demeurant 3 BD DE LA SAUSSAYE 92200 NEUILLY SUR SEINE
<i>Commissaire aux comptes titulaire</i>	COOPERS & LYBRAND AUDIT demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS
<i>Commissaire aux comptes suppléant</i>	Monsieur NICOLAS YVES né(e) le 21/03/1955 à LA VOULTE SUR RHONE 07800 de nationalité Française demeurant 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société

Origine du fonds

Activité

cette société, déjà constituée, transfère son siège de
22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS

création d'un fonds de commerce

La fabrication, le traitement, la transformation, la recherche,
l'expérimentation et la vente soit de tous produits chimiques notamment
de ceux destinés à la pharmacie humaine, vétérinaire et à l'alimentation
animale, et conditionnés ou non en vue de la vente au poids médicinal,
soit de compositions, préparations, objet ou articles destinés à l'usage
de la médecine humaine et vétérinaire. Les activités relatives à
l'exploitation de spécialités pharmaceutiques savoir notamment
pharmacovigilance, information médicale et publicité suivi et retrait
éventuel des lots ainsi que les opérations de stockage correspondantes.
20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Adresse de l'établissement principal :

(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
3 juillet 2003 (03.07.2003)

PCT

(16) Numéro de publication internationale
WO 03/053431 A2

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/397, 47/14, 94/8

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/04514

(22) Date de dépôt international :
20 décembre 2002 (20.12.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01 16638 21 décembre 2001 (21.12.2001) FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 av-
enue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventeurs : COTÉ, Sophie; 22 rue Pasteur, F-92160
ANTONY (FR). BODINEAU, Valérie; 14 bis rue du
Clos de Massy, F-92160 ANTONY (FR). PERACCHIA,
Marie-Thérèse; 18 rue Cuvier, F-75005 PARIS (FR).

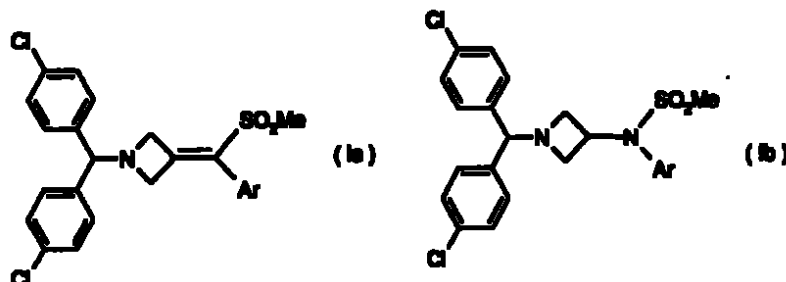
(74) Mandataire : LOEJOE, Françoise; AVENTIS
PHARMA S.A., Direction Brevets, 20 avenue Ray-
mond Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

(81) États désignés (nationaux) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Titre : PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON AZETIDINE DERIVATIVES

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE DERIVES D'AZETIDINE



(57) Abstract: The invention concerns a stable pharmaceutical composition comprising at least an azetidine derivative of general formula (1a) or (1b), wherein: Ar is aromatic or heteroaromatic group optionally substituted by one or several C₁-C₄ alkyl, halogen, NO₂, CN, C₁-C₄ alkoxy or OH, optionally combined with another active principle capable of potentiating the effects of the azetidine derivative of general formula (1a) or (1b), in a system comprising not more than two main excipients selected among a non-ionic surfactant with hydrophilic character capable of solubilizing the azetidine derivative of general formula (1a) or (1b) and optionally the active principle potentiating the effects of the azetidine derivative, and capable of causing the formation of a colloidal system, optionally with addition of a second lipophilic excipient, stabilizing the formulation. The pharmaceutical compositions comprising azetidine derivatives of formulae (1a) or (1b) are particularly useful because of the high affinity of said derivatives for cannabinoid receptors.

(57) Abrégé : Composition pharmaceutique stable comprenant au moins un dérivé d'azétidine de formule générale (1a) ou (1b) dans laquelle Ar est un groupement aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs (C₁-C₄)alkyle, halogène, NO₂, CN, (C₁-C₄)alkoxy ou OH, éventuellement en association avec un autre principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (1a) ou (1b), dans un système comprenant au plus 2 excipients principaux choisis parmi un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (1a) ou (1b) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal, additionné éventuellement d'un second excipient de nature lipophile, stabilisant la formulation. Les compositions pharmaceutiques comprenant des dérivés d'azétidine de formules (1a) ou (1b) sont particulièrement intéressantes du fait de la forte affinité de ces dérivés pour les récepteurs cannabinoïdes.

WO 03/053431 A2

WO 03/053431 A2



(84) États désignés (régionaux) : brevets ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevets européens (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T1, TM), brevets européens (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevets OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publié :

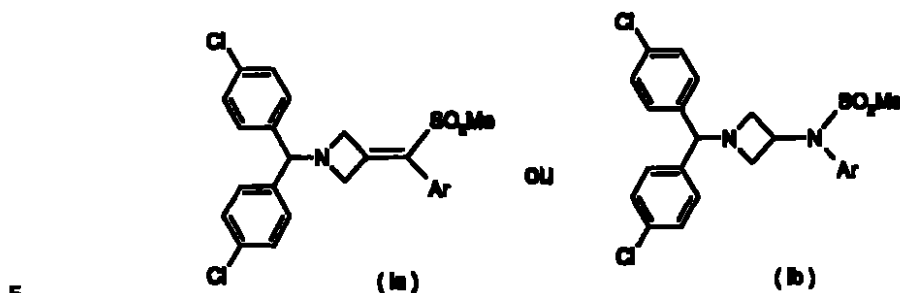
— sans rapport de recherche internationale, sera republié dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE DERIVES D'AZETIDINE

La présente invention concerne des formulations stables de dérivés d'azétidine.

Les dérivés d'azétidine utilisés dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être désignés par la formule générale (Ia) ou (Ib) ci-après :



dans lesquelles Ar est un groupement aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs (C1-C4)alkyl, halogène, NO₂, CN, (C1-C4)alkoxy ou OH.

10 Dans la définition des dérivés d'azétidine ci-dessus, on entend notamment par groupement aromatique un groupement phényle, naphtyle, par groupement hétéroaromatique un groupement pyridyle, furyle, thiényle, thiazolye, imidazolye, oxazolye et par halogène le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

15 Dans les demandes de brevets WO 00/15609, WO 01/84633, WO 01/84634, WO 99/01451 ont été décrits des dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) ainsi que leurs applications. Notamment, ces dérivés d'azétidine sont particulièrement intéressants pour leur forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et particulièrement les récepteurs du type CB1.

20 Malheureusement les dérivés d'azétidine sont des produits très peu hydrosolubles. Jusqu'à présent il était envisagé d'administrer les dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), notamment par voie orale, sous forme de comprimés dans des formulations comprenant entre autres de la cellulose, du lactose ainsi que d'autres excipients. Cependant de telles formulations ne sont pas toujours suffisamment bien adaptées à ces produits peu hydrosolubles du fait d'une trop faible biodisponibilité.

25 De nombreux documents décrivent des systèmes propres à solubiliser et/ou à améliorer la biodisponibilité de principes actifs hydrophobes. Cependant, les systèmes expérimentés se sont avérés jusqu'à présent inefficaces pour la

préparation de compositions pharmaceutiques contenant des dérivés d'azétidine définie ci-dessus, stables, biodisponibles et dans lesquelles le dérivé d'azétidine est solubilisé à une concentration efficace.

Notamment, J. Pharm Sciences, 89(8), 957 (2000) et Pharmaceutical Technology Europe, p. 20, septembre 2000 mentionnent la formulation de principes actifs peu solubles dans l'eau, dans des triglycérides à chaînes moyennes. Cependant les essais pratiqués avec des formulations à base de Miglyol®, ont donné des résultats insuffisants du point de vue de leur biodisponibilité.

Par ailleurs, la demande internationale WO 95/24893 décrit des compositions comprenant une huile digestible, un tensio-actif lipophile et un tensio-actif hydrophile destinées à la formulation de principes actifs hydrophobes et à l'amélioration de leur biodisponibilité. Malheureusement les dérivés d'azétidine ci-dessus se sont montrés trop peu biodisponibles dans ce type de formulation. Notamment, la formulation de tels dérivés d'azétidine dans un système Miglyol®/Capryol®/Cremophor® s'est également montrée insuffisante in vivo du point de vue pharmacocinétique.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que l'on peut préparer des compositions pharmaceutiques stables chimiquement et physiquement, comprenant un dérivé de formule générale (Ia) ou (Ib), éventuellement en association avec un autre principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), dans un système comprenant au plus 2 excipients principaux choisis parmi un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et de provoquer la formation d'un système colloïdal, additionné éventuellement d'un second excipient de nature lipophile, stabilisant la formulation.

Selon l'invention, des compositions préférées comprennent :

- au moins un principe actif de formule générale (Ia) ou (Ib),
- éventuellement un autre principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib),
- un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal,
- éventuellement un agent tensio-actif à caractère lipophile ayant une HLB inférieure à 10, et stabilisant la composition,

- éventuellement des additifs complémentaires choisis parmi des agents stabilisants, des agents conservateurs, des agents permettant d'adapter la viscosité, ou des agents pouvant modifier par exemple les propriétés organoleptiques.

- 5 Selon l'invention, l'agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal, peut être choisi parmi des agents solides ou
- 10 semi-solides, fondant à basse température ($T^{\circ}\text{C} < 60^{\circ}\text{C}$), ou parmi des agents liquides, dont la HLB est comprise entre 10 et 20, tels que des glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras saturés.
- Il est entendu que, dans la définition ci-dessus, les acides gras saturés peuvent contenir de 6 à 18 atomes de carbone, et que lesdits glycérides de polyéthylène glycol (PEG) et d'acides gras saturés peuvent être d'origine naturelle ou synthétique.
- 15 A titre d'exemple, l'agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile, peut être choisi parmi des agents comme le Labrasol® [caprylcaproyl macrogol-8 glycéride], les Gélucire®: Gélucire 44/14, Gélucire 50/13, [lauroyl (ou stéaroyl, palmitoyl) macrogol-32 glycéride].

- Selon un mode préféré de l'invention, la composition peut comprendre également un
- 20 agent un agent tensio-actif à caractère lipophile ayant une HLB inférieure à 10, et stabilisant la composition. Cet agent peut être choisi parmi les agents capables d'améliorer la solubilisation du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et si nécessaire, du principe actif associé. Selon l'invention, cet agent peut être choisi parmi les glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras, notamment d'acides
- 25 gras insaturés, parmi les esters de polyéthylène glycol et d'acides gras, ou parmi les esters d'acides gras et de sorbitol. Etant entendu que les acides gras ci-dessus peuvent contenir de 6 à 18 atomes de carbone.

- A titre d'exemple l'agent peut être choisi parmi l'acide oléique, parmi les Labrafil® [oléoyl (ou linoléoyl) macrogol-8 glycérides] par exemple le Labrafil M1844CS, le
- 30 Capryol90® (monocaprylate de polyéthylène glycol), ou le Span 20® (monolaurate de sorbitol). La présente liste étant donnée à titre non limitatif.

Parmi les excipients cités ci-dessus plus particulièrement préférés sont notamment le Labrasol®, le Gélucire® ou le couple Labrafil®/Labrasol®.

Il a également été mis en évidence (mais non publié à la date de dépôt de la présente demande), que pour certains traitements comme par exemple l'obésité, il pouvait être avantageux d'administrer les dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) en même temps que la sibutramine qui provoque un effet de synergie dans la réduction de la consommation alimentaire.

La sibutramine et ses effets ont été décrits dans les références ci-après : WO 90/081110 ; D.H. RYAN et coll., Obesity Research, 3 (4), 553 (1995); H.C. JACKSON et coll., British Journal of Pharmacology, 121, 1758 (1997); G. FANGHANEL et coll., Intar. J. Obes., 24 (2), 144 (2000); G.A. BRAY et coll., Obes. Res., 7(2), 189 (1999).

Par ailleurs pour d'autres traitements tels que la schizophrénie ou le traitement des troubles neurologiques comme la maladie de Parkinson, il peut être avantageux d'administrer les dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) en même temps qu'un ou plusieurs agents qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau. Ces associations permettent de potentialiser les effets d'une monothérapie dopaminergique (lévodopa, agonistes dopaminergiques, et inhibiteurs d'enzymes), et permettent de réduire les effets secondaires, en particulier les dyskinésies.

Parmi les agonistes dopaminergiques, on peut notamment citer les produits suivants : bromocriptine (Novartis), cabergoline (Pharmacia Corp.) adrogolide (Abbott Laboratories), BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co Ltd), Duodopa® (Neopharma), L-dopa, dopadose (Neopharma), CHF1512 (Chiesi), NeuroCell-PD (Diacrin Inc), PNU-65686 (Pharmacia & Upjohn), ropinirole (GlaxoSmithKline Beecham), pramipexole (Boehringer Ingelheim) rotigotine (Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System), spheramine (Tilan Pharmaceuticals), TV1203 (Teva pharmaceutical), uridine (PoliPharma).

Il est entendu que les compositions comprenant en outre un principe actif autre que le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et capable d'en potentialiser les effets, peuvent contenir un produit tel que défini dans les paragraphes ci-dessus et que lesdites compositions entrent dans le cadre de la présente invention.

Selon l'invention, le principe actif de formule générale (Ia) ou (Ib) représente de 0,01 à 70% en poids de la composition totale. De préférence il représente de 0,05 à 50% en poids et plus particulièrement encore, de 0,1 à 20% en poids de la composition totale.

Il est entendu que la posologie peut varier selon le degré ou la nature de l'affection à traiter. Ainsi, la quantité de produit actif dans une composition selon l'invention sera

déterminées de telle manière qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De ce fait la quantité de dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) varie en fonction de sa solubilité dans le mélange et également en fonction du dosage approprié pour le traitement des patients.

- 5 Chez l'homme, les doses journalières administrées par voie orale sont généralement comprises entre 0,1 et 100 mg de dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib). Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influer sur l'efficacité du traitement. De préférence, les compositions sont
10 préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,1 à 50 mg de produit actif.

Parmi les dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), plus particulièrement préférés sont les produits suivants :

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
15 azétidine) ;
- N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide
- N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-N-(3,5-difluorophényl)-
méthylsulfonamide
- N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl]-N-(6-chloropyrid-2-yl)-
20 méthylsulfonamide
- N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide

Il est entendu que les compositions selon l'invention, contenant ces produits, sont particulièrement préférées.

- 25 Dans l'alternative où l'on introduit un second principe actif, les compositions peuvent comprendre 0,2 à 15 mg dans le cas où le produit associé est la sibutramine. Cependant cette quantité pourra éventuellement être plus faible et varier de 0,2 à 10 mg.

Dans le cas où le produit associé est la L-dopa, les compositions peuvent comprendre 100 à 300 mg de ce second principe actif, de préférence 250 mg.

- 30 L'agent tensio-actif non ionique, à caractère hydrophile capable de provoquer la formation d'un système colloïdal peut représenter de 20 à 100 % par rapport au poids total des excipients présents dans la composition, de préférence de 40 à 100 % et plus particulièrement de 60 à 100 %.

Le cas échéant, lorsque la composition contient aussi un agent de nature lipophile ayant une HLB inférieure à 10, la quantité de cet agent à faible HLB peut représenter de 0,1 à 60% par rapport au poids total des excipients présents dans la composition, et plus particulièrement de 1 à 40 %.

- 5 Lorsque la composition comprend en plus certains additifs complémentaires, ces derniers peuvent être des agents stabilisants, des agents conservateurs, des agents permettant d'adapter la viscosité, ou des agents pouvant par exemple modifier les propriétés organoleptiques.
Les agents stabilisants peuvent être par exemple des agents anti-oxydants
- 10 notamment choisis parmi l' α -tocophérol, le palmate d'ascorbyl, le BHT (butyl hydroxy toluène), le BHA (butyl hydroxy anisole), le propyl gallate ou l'acide malique par exemple ;
Les agents de conservation peuvent être à titre d'exemple choisis parmi le métabisulfite de sodium, le propylène glycol, l'éthanol ou la glycérine ;
- 15 Parmi les agents capables d'adapter la viscosité, peuvent être cités par exemple des lécithines, des phospholipides, l'alginate de propylène glycol, l'alginate de sodium ou la glycérine ;
Les agents capables de modifier les propriétés organoleptiques de la composition sont à titre d'exemple l'acide malique, l'acide fumarique, la glycérine, la vanilline ou
- 20 le menthol.
Lorsque de tels additifs sont utilisés, ces derniers peuvent constituer de 0,001 % à 5 % en poids de la composition totale.

- 25 Selon l'invention, la composition pharmaceutique peut être obtenue par mélange le cas échéant des excipients principaux (après chauffage si nécessaire, dans le cas des excipients solides ou semi-solides), puis si nécessaire mélange avec les additifs complémentaires, puis addition du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), et le cas échéant du principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), puis maintien sous agitation afin d'obtenir un mélange homogène.
- 30 La mise en oeuvre de ce procédé est décrite plus en détail ci-après dans les exemples.

- Les compositions selon l'invention peuvent se présenter à l'état liquide, solide ou semi-pâteux.

Elles sont particulièrement adaptées pour une présentation sous forme de gélules ou de capsules molles, ou sous forme de solution buvable.

Les compositions selon l'invention sont particulièrement intéressantes du fait de leur bonne stabilité tant physique que chimique et de l'amélioration de la biodisponibilité qu'elles procurent lors de l'administration orale des dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib).

Particulièrement préférées sont les compositions comprenant :

- au moins un principe actif de formule générale (Ia) ou (Ib),
- un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal,
- éventuellement un agent tensio-actif à caractère lipophile ayant une HLB inférieure à 10, et stabilisant la composition,
- éventuellement des additifs complémentaires choisis parmi des agents stabilisants, des agents conservateurs, des agents permettant d'adapter la viscosité, ou des agents pouvant modifier par exemple les propriétés organoleptiques.

Selon une autre alternative de l'invention, les compositions préférées telles que définies ci-dessus, contenant au moins un principe actif de formule générale (Ia) ou (Ib), peuvent être administrées avant, simultanément ou après l'administration d'un principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib).

Il est entendu que les kits de présentation comprenant d'une part une composition préférée selon l'invention telle que définie ci-dessus et d'autre part une composition comprenant le principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), entrent aussi dans le cadre de la présente invention. Il est également entendu que les kits de présentation peuvent contenir à titre de composition capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), des compositions comprenant de la sibutramine, ou comprenant un agent activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent des compositions selon la présente invention.

Exemple 1

Le mélange Labrasol/Labrafil M1944CS, ratio 60/40 (m/m) est préparé à température ambiante (20°C), par agitation magnétique pendant 15 minutes de 14,4 g de Labrasol et 8,8 g de Labrafil M1944CS dans un bécher. Une très bonne miscibilité est observée. 200 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine sont introduites dans un autre bécher, et complétées à 20 g par le mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 60/40, pour obtenir une concentration finale de 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine. Le mélange des 3 constituants est maintenu sous agitation magnétique (300 rpm) à température ambiante pendant 2 heures afin d'obtenir une dissolution complète de la 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine. La solution obtenue est répartie par fraction de 1g dans des flacons en verre scellés et conservés à 5°C.

Une stabilité chimique et physique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

Une amélioration des paramètres pharmacocinétiques d'au moins un facteur de 2,5 a été observée dans une comparaison à une composition de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine dans du Miglyol 812®.

Exemple 2

En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 16,8 g de Labrasol et 7,2 g de Labrafil M1944CS pour fabriquer le mélange Labrasol/Labrafil M1944CS au ratio 70/30 (m/m), on prépare une composition contenant 200 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine complétée à 20 g par le mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 70/30, pour obtenir une concentration finale de 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine.

Une stabilité chimique et physique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

Cette composition a été testée dans un modèle in vitro, par comparaison à la composition de l'exemple 1. 400 mg de la composition ont été incubés dans 20 ml de milieu simulant le liquide gastrique (référence USP). Après une incubation de 2

heures à 37°C, un dosage CLHP a été effectué après filtration sur filtre 2µm, pour déterminer la stabilité colloïdale des formulations.

Le comportement de cette composition est équivalent au comportement de la composition de l'exemple 1.

5 Exemple 3

En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 19,2 g de Labraeol et 4,8 g de Labrafil M1944CS pour fabriquer le mélange Labraeol/Labrafil M1944CS au ratio 80/20 (m/m), on prépare une composition contenant 200 mg de 1-
 10 [bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine complétée à 20 g par le mélange Labraeol / Labrafil M1944CS 80/20, pour obtenir une concentration finale de 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine.

Une stabilité chimique et physique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

15 Cette composition a été testée dans un modèle in vitro, par comparaison à la composition de l'exemple 1. 400 mg de la composition ont été incubés dans 20 ml de milieu simulant le liquide gastrique (référence USP). Après une incubation de 2 heures à 37°C, un dosage CLHP a été effectué après filtration sur filtre 2µm, pour déterminer la stabilité colloïdale des formulations.

20 Le comportement de cette composition est équivalent au comportement de la composition de l'exemple 1.

Exemple 4

En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 21,6 g de Labraeol et 2,4 g de Labrafil M1944CS pour fabriquer le mélange Labraeol/Labrafil
 25 M1944CS au ratio 90/10 (m/m), on prépare une composition contenant 200 mg de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine complétée à 20 g par le mélange Labraeol / Labrafil M1944CS 90/10, pour obtenir une concentration finale de 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine.

30 Une stabilité chimique et physique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

Cette composition a été testée dans un modèle *in vitro*, par comparaison à la composition de l'exemple 1. 400 mg de la composition ont été incubés dans 20 ml de milieu simulant le liquide gastrique (référence USP). Après une incubation de 2 heures à 37°C, un dosage CLHP a été effectué après filtration sur filtre 2µm, pour

5 déterminer la stabilité colloïdale des formulations.

Le comportement de cette composition est équivalent au comportement de la composition de l'exemple 1.

Exemple 5

En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 24 g de Labrasol

10 uniquement, on prépare une composition contenant 200 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine complétée à 20 g par du Labrasol, pour obtenir une concentration finale de 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine.

15 Une stabilité chimique et physique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

Cette composition a été testée dans un modèle *in vitro*, par comparaison à la composition de l'exemple 1. 400 mg de la composition ont été incubés dans 20 ml de milieu simulant le liquide gastrique (référence USP). Après une incubation de

20 2 heures à 37°C, un dosage CLHP a été effectué après filtration sur filtre 2 µm, pour déterminer la stabilité colloïdale des formulations.

Le comportement de cette composition est équivalent au comportement de la composition de l'exemple 1.

Exemple 6

25 En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 24 g de Gélucire 44/14 en remplacement du mélange Labrasol / Labrafil M1944CS. Le Gélucire 44/14 est préalablement fondu vers 55°C. 200 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine sont introduits dans un bécher, et complétée à 20 g avec le Gélucire 44/14, pour obtenir une concentration finale de

30 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine. Le mélange des 2 constituants est maintenu sous agitation magnétique (300 rpm)   50-55 C pendant 1 heure afin d'obtenir une dissolution

complète de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine. La masse est répartie dans des gélules qui sont stockées une nuit au congélateur à -20°C. L'enveloppe des gélules est ensuite séparée de la masse solide contenue à l'intérieur à l'aide d'un cutter. Les échantillons sont
5 conservés dans des flacons en verre scellés à 5°C.

Une stabilité chimique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

Cette composition a été testée dans un modèle in vitro, par comparaison à la composition de l'exemple 1. 400 mg de la composition ont été incubés dans 20 ml de milieu simulant le liquide gastrique (référence USP). Après une incubation de 2
10 heures à 37°C, un dosage CLHP a été effectué après filtration sur filtre 2µm, pour déterminer la stabilité colloïdale des formulations.

Le comportement de cette composition est équivalent au comportement de la composition de l'exemple 1.

Exemple 7

15 Un mélange Labraeol / Labrafil M1944CS, ratio 60/40 (m/m) est préparé à température ambiante (20°C), par agitation magnétique pendant 15 minutes de 30 g de Labraeol et 20 g de Labrafil M1944CS dans un bécher. Une très bonne miscibilité est observée. 20 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine sont introduits dans une fiole jaugée de 10 ml.
20 Après avoir complété à 10 ml avec la quantité nécessaire de mélange Labraeol / Labrafil M1944CS 60/40, le mélange des 3 constituants est maintenu sous agitation magnétique (500 rpm) à température ambiante pendant 2 heures afin d'obtenir une dissolution complète de la 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine. La solution obtenue est répartie
25 par fraction de 2,5 ml dans des flacons en verre scellés et conservés à 5°C.

Cette formulation à la concentration de 2 mg/ml de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine a été utilisée pour réaliser des études de pharmacocinétique chez le singe après administration par voie orale à une dose de 1 mg/kg. Pour ce faire cette solution a été diluée au bidène dans du jus
30 de pomme pour faciliter l'administration à l'animal. L'émulsion obtenue après dilution est stable physiquement et chimiquement pendant au moins une heure.

Exemple 8

Un mélange Labrasol / Labrafil M1944CS, ratio 80/40 (m/m) est préparé à température ambiante (20°C), par agitation magnétique pendant 15 minutes de 30 g de Labrasol et 20 g de Labrafil M1944CS dans un bécher. Une très bonne miscibilité est observée. 20 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthyl-sulfonamide sont introduits dans une fiole jaugée de 10 ml. Après avoir complété à 10 ml avec la quantité nécessaire de mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 80/40, le mélange des 3 constituants est maintenu sous agitation magnétique (500 rpm) à température ambiante pendant 2 heures afin d'obtenir une dissolution complète de la N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthyl-sulfonamide. La solution obtenue est répartie par fraction de 2,5 ml dans des flacons en verre scellés et conservés à 5°C.

Cette formulation à la concentration de 2 mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthyl-sulfonamide a été utilisée pour réaliser des études de pharmacocinétique chez le singe après administration par voie orale à une dose de 1 mg/kg. Pour ce faire cette solution a été diluée au bidène dans du jus de pomme pour faciliter l'administration à l'animal. L'émulsion obtenue après dilution est stable physiquement et chimiquement pendant au moins une heure.

Exemple 9

Un mélange Labrasol/Labrafil M1944CS, ratio 80/40 (m/m) est préparé à température ambiante (20°C), par agitation magnétique pendant 15 minutes de 30 g de Labrasol et 20 g de Labrafil M1944CS dans un bécher. Une très bonne miscibilité est observée. 10 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide sont introduits dans une fiole jaugée de 10 ml. Après avoir complété à 10 ml avec la quantité nécessaire de mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 80/40, le mélange des 3 constituants est maintenu sous agitation magnétique (500 rpm) à température ambiante pendant 2 heures afin d'obtenir une dissolution complète de la N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide. La solution obtenue est répartie par fraction de 2,5 ml dans des flacons en verre scellés et conservés à 5°C.

Cette formulation à la concentration de 1mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide a été utilisée pour

réaliser des études de pharmacologie chez le rat après administration par voie orale à une dose de 1 mg/kg.

Exemple 10

En opérant comme précédemment à l'exemple 9, mais à partir de 30 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide complétée
5 à 10 ml avec le mélange Labraeol / Labrafil M1944CS 60/40, on prépare une solution à 3 mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide.

Cette formulation à la concentration de 3mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide a été utilisée pour réaliser des études
10 de pharmacologie chez le rat après administration par voie orale à une dose de 3 mg/kg.

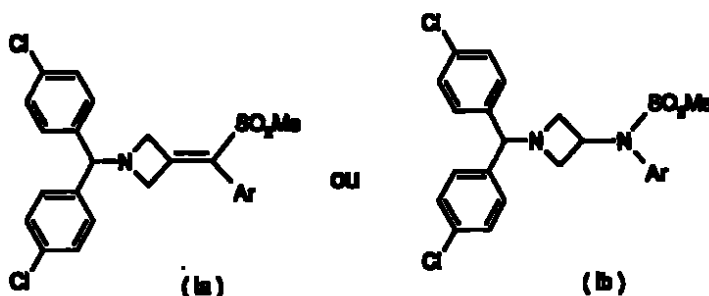
Exemple 11

En opérant comme précédemment à l'exemple 9, mais à partir de 50 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide complétée
15 à 5 ml avec le mélange Labraeol / Labrafil M1944CS 60/40, on prépare une solution à 10 mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide.

Cette formulation à la concentration de 10 mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide a été utilisée pour réaliser des
20 études de pharmacologie chez le rat après administration par voie orale à une dose de 10 mg/kg.

REVENDICATIONS

1 - Composition pharmaceutique stable comprenant au moins un dérivé d'azétidine de formule générale :



- 5 dans laquelle Ar est un groupement aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs (C1-C4)alkyle, halogène, NO₂, CN, (C1-C4)alkoxy ou OH, éventuellement en association avec un autre principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (la) ou (lb), dans un système comprenant au plus 2 excipients principaux choisis parmi un agent tensio-
- 10 actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (la) ou (lb) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal, additionné éventuellement d'un second excipient de nature lipophile, stabilisant la formulation.
- 15 2 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend :
- au moins un dérivé d'azétidine de formule générale (la) ou (lb), selon la revendication 1,
 - éventuellement un autre principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé
 - 20 d'azétidine de formule générale (la) ou (lb),
 - un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (la) ou (lb) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal,
 - 25 ▪ éventuellement un agent tensio-actif à caractère lipophile ayant une HLB inférieure à 10, et stabilisant la composition,
 - éventuellement des additifs complémentaires choisis parmi des agents stabilisants, des agents conservateurs, des agents permettant d'adapter la

viscosité, ou des agents pouvant modifier par exemple les propriétés organoleptiques.

3 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- 5 ▪ au moins un dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), selon la revendication 1,
- un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine le dérivé d'azétidine selon la revendication 1, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal,
- 10 ▪ éventuellement un agent tensio-actif à caractère lipophile ayant une HLB inférieure à 10, et stabilisant la composition,
- éventuellement des additifs complémentaires choisis parmi des agents stabilisants, des agents conservateurs, des agents permettant d'adapter la viscosité, ou des agents pouvant modifier par exemple les propriétés
- 15 organoleptiques.

4 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le groupement aromatique du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) est choisi parmi un groupement phényle ou naphthyle.

5 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le groupement hétéroaromatique est choisi parmi un groupement pyridyle, furyle, thiényle, thiazolylo, imidazolylo ou oxazolylo.

6 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal, est choisi parmi des glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras saturés, dont la HLB est comprise entre 10 et 20.

7 - Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que les glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras saturés sont des glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras saturés contenant de 6 à 18 atomes de carbone.

- 8 - Composition pharmaceutique selon la revendication 6 ou 7, caractérisée en ce que les glycérides peuvent être d'origine naturelle ou synthétique.
- 9 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'excipient à caractère lipophile, stabilisant la composition, est cholestérol parmi les glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras insaturés, parmi les esters de polyéthylène glycol et d'acides gras ou parmi les esters d'acides gras et de sorbitol, ayant une HLB inférieure à 10.
- 10 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le système comprenant au plus 2 excipients est constitué du Labrasol®, du Gelucire® ou du couple Labrafil®/Labrasol®.
- 11 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que le principe actif dérivé d'azétidine, défini dans la revendication 1, est présent à raison de 0,01 à 70 % en poids de la composition totale.
- 12 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que l'agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine selon la revendication 1, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal, est présent à raison de 20 à 100 % par rapport au poids total des excipients dans la composition.
- 13 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que le cas échéant, agent à caractère lipophile, stabilisant la formulation, est présent à raison de 0,1 à 60 % par rapport au poids total des excipients dans la composition.
- 14 - Procédé de préparation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'on prépare le cas échéant le mélange de excipients principaux, après chauffage, si nécessaire, dans le cas des excipients solides ou semi-solides, puis le cas échéant, le mélange avec les additifs complémentaires, puis ajoute le dérivé d'azétidine défini selon la revendication 1, et le cas échéant le principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) défini dans la revendication 1, puis maintient sous agitation afin d'obtenir un mélange homogène.

17

15 - Kit de présentation contenant une composition selon la revendication 3 et une composition comprenant un principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine défini dans la revendication 1.

16 - Kit de présentation selon la revendication 15 contenant une composition selon la revendication 3 et une composition comprenant de la sibutramine.

17 - Kit de présentation selon la revendication 15 contenant une composition selon la revendication 3 et une composition comprenant un agent activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau.

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
3 Julio 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/053431 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/397, 47/14, 9/48
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/FR02/04514
(22) Fecha de Presentación Internacional: 20 Diciembre 2002 (20.12.2002)
(25) Idioma de Presentación: Francés
(26) Idioma de Publicación: Francés
(30) Datos de Prioridad:
01 16638 21 Diciembre 2001 (21.12.2001) FR

(71) Solicitante: AVENTIS PHARMA S.A. (FR/FR); 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventores: COTÉ Sophie, 22 rue Pasteur; F-92160 Antony (FR),
BOBINEAUN, Valérie, 14 bis rue du Clos de Massy, F-92160, Antony (FR);
PERACCHIA, Maria-Teresa 18 rue Cuvier, F-75005 Paris (FR).

(74) Agente: LOBJOIS, Françoise, AVENTIS PHARMA S.A., Dirección de Patentes, 20 Avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

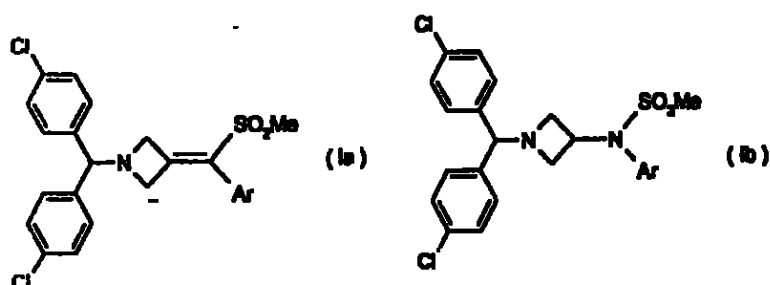
(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- sin reporte de búsqueda internacional se volverá a publicar al recibir este reporte

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS A BASE DE DERIVADOS DE AZETIDINA

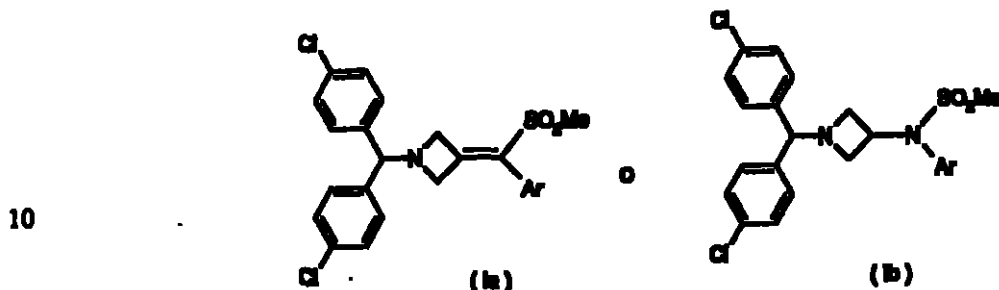


(57) Extracto: La invención concierne con una composición farmacéutica estable que comprende por lo menos un derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), donde Ar es un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido por uno o varios $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquil, halógeno, NO_2 , CN , $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcoxi, o OH , combinados opcionalmente con otro principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), en un sistema que comprende no más de dos excipientes principales seleccionados entre un tensioactivo no iónico con carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y opcionalmente el principio activo que potencia los efectos del derivado de azetidina, y capaz de causar la formación de un sistema coloidal, opcionalmente con la adición de un segundo excipiente lipófilo, estabilizando la formulación. Las composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) son particularmente útiles debido a la alta afinidad de dichos derivados por receptores cannabinoides.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS A BASE DE DERIVADOS DE AZETIDINA

La presente invención se refiere a formulaciones estables de derivados de azetidina.

Los derivados de azetidina utilizados en las composiciones farmacéuticas según la invención pueden representarse por las fórmulas generales (Ia) o (Ib) siguientes:



en las que Ar es un grupo aromático o heteroaromático eventualmente sustituido por uno o varios alquilo(C1-C4), halógeno, NO₂, CN, alcoxi(C1-C4) u OH.

En la definición de los derivados de azetidina anteriores, se entiende especialmente por grupo aromático un grupo fenilo o naftilo, por grupo heteroaromático un grupo piridilo, furilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo u oxazolilo, y por halógeno flúor, cloro, bromo o yodo.

En las solicitudes de patentes WO 00/15609, WO 01/64633, WO 00664634 y WO 99/01451 se describen derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) así como sus aplicaciones. Especialmente, estos derivados de azetidina son particularmente interesantes por su afinidad por los receptores cannabinoides y particularmente los receptores del tipo CB1.

Desafortunadamente, los derivados de azetidina son productos muy poco hidrosolubles. Hasta el presente, se ha pretendido administrar los derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), especialmente por vía oral, en forma de comprimidos en formulaciones que comprenden entre otros celulosa, lactosa y otros excipientes. Sin embargo, tales formulaciones no son siempre suficientemente bien adaptadas en estos productos poco hidrosolubles por el hecho de una biodisponibilidad demasiado escasa.

30 Numerosos documentos describen sistemas propios para solubilizar y/o mejorar la biodisponibilidad de principios activos hidrófobos. Sin embargo, los sistemas experimentados se han revelado hasta ahora ineficaces para la preparación de composiciones farmacéuticas que contengan los derivados de azetidina definidos antes,

estables, biodisponibles y en las que el derivado de azetidina se solubilice en una concentración eficaz.

Especialmente, J. Pharm. Sciences, 89(8), 967 (2000) y Pharmaceutical Technology Europe, pág. 20, Septiembre de 2000, mencionan la formulación de
5 principios activos poco solubles en agua, en triglicéridos de cadenas medias. Sin embargo, los ensayos practicados con formulaciones a base de Miglyol®, han dado resultados insuficientes desde el punto de vista de su biodisponibilidad.

Por otra parte, la solicitud internacional WO 95/24893 describe composiciones que comprenden un aceite digerible, un tensioactivo lipófilo y un tensioactivo hidrófilo
10 destinados a la formulación de principios activos hidrófobos y a la mejora de su biodisponibilidad. Desgraciadamente, los anteriores derivados de azetidina se han mostrado demasiado poco biodisponibles en este tipo de formulación. Especialmente, la formulación de tales derivados de azetidina en un sistema Miglyol®/Capryol®/Cremophor® se ha mostrado igualmente insuficiente in vivo desde
15 el punto de vista farmacocinético.

Se ha encontrado ahora, y es lo que constituye el objeto de la presente invención, que se pueden preparar composiciones farmacéuticas estables química y físicamente, que comprenden un derivado de fórmula general (Ia) o (Ib), eventualmente en asociación con otro principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de
20 azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), en un sistema que comprende como máximo 2 excipientes principales escogidos entre un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) y, en su caso, el principio activo que potencia los efectos del derivado de azetidina, y de provocar la formación de un sistema coloidal, adicionado eventualmente con un
25 segundo excipiente de naturaleza lipófila, que estabiliza la formulación.

Según la invención, las composiciones preferidas comprenden:

- al menos un principio activo de fórmula general (Ia) o (Ib),
- eventualmente otro principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib),
- 30 ▪ un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y en su caso el principio activo que potencia

los efectos del derivado de azetidina y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal,

- eventualmente, un agente tensioactivo de carácter lipófilo que tiene un BHL inferior a 10, y que estabiliza la composición,
- 5 - eventualmente, aditivos complementarios escogidos entre agentes estabilizantes, agentes de conservación, agentes que permiten adaptar la viscosidad o agentes que pueden modificar por ejemplo las propiedades organolépticas.

Según la invención, el agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) y en su caso el
10 principio activo que potencia los efectos del derivado de azetidina, y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal, puede escogerse entre agentes sólidos o semisólidos, que fundan a baja temperatura ($T^{\circ}\text{C} < 60^{\circ}\text{C}$), o entre agentes líquidos, cuyo BHL esté comprendido entre 10 y 20, tales como glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos saturados.

15 Se entiende que, en la definición anterior, los ácidos grasos saturados pueden contener de 6 a 18 átomos de carbono, y que dichos glicéridos de polietilenglicol (PEG) y de ácidos grasos saturados pueden ser de origen natural o sintético. A título de ejemplo, el agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo puede escogerse entre agentes como Labrasol® [macrogol-8 glicérido de caprilcaproilo], Gélucire®: Gélucire
20 44/14, Gélucire 50/13, [macrogol-32 glicérido de lauroilo (o estearoilo, palmitoilo)].

Según un modo preferido de la invención, la composición puede comprender igualmente un agente tensioactivo de carácter lipófilo que tenga un BHL inferior a 10, y que establezca la composición. Este agente puede escogerse entre los agentes capaces de mejorar la solubilización del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y, si
25 es necesario, del principio activo asociado. Según la invención, este agente puede escogerse entre glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos, especialmente ácidos grasos insaturados, entre ésteres de polietilenglicol y de ácidos grasos, o entre ésteres de ácidos grasos y de sorbitol. Bien entendido que los anteriores ácidos grasos pueden contener de 6 a 18 átomos de carbono.

30 A título de ejemplo, el agente puede escogerse entre ácido oleico, entre los Labrafil® [macrogol-8 glicéridos de oleoilo (o linoleoilo)], por ejemplo Labrafil

M1944CS, Capryol90® (monocaprilato de polietilenglicol) o Span 20® (monolaurato de sorbitol). La presente lista se da a título no limitativo.

Entre los excipientes citados antes, son más particularmente preferidos especialmente Labrasol®, Gélucire® o la pareja Labrafil®/Labrasol®.

5 Se ha puesto en evidencia igualmente (pero no se ha publicado a la fecha de presentación de la presente solicitud) que, para ciertos tratamientos como por ejemplo la obesidad, puede ser ventajoso administrar derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) al mismo tiempo que sibutramina, que provoca un efecto sinérgico en la reducción del consumo alimentario.

10 La sibutramina y sus efectos se han descrito en las siguientes referencias: documento WO 90/061110; D.H. RYAN y col., Obesity Research, 3 (4), 553 (1995); H.C. JACKSON y col., British Journal of Pharmacology, 121, 1758 (1997); G. FANGHANEL y col., Inter. J. Obes., 24 (2), 144 (2000); G.A. BRAY y col., Obes. Res., 7(2), 189 (1999).

15 Por otra parte, para otros tratamientos tales como esquizofrenia o el tratamiento de trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson, puede ser ventajoso administrar los derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) al mismo tiempo que uno o varios agentes que activen la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro. Estas asociaciones permiten potenciar los efectos de una monoterapia dopaminérgica
20 (levodopa, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de enzimas) y permiten reducir los efectos secundarios, en particular las disquinesias.

Entre los agonistas dopaminérgicos, se pueden citar especialmente los productos siguientes: bromocriptina (Novartis), cabergolina (Pharmacia Corp.), adrogólido (Abbott Laboratories), BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co. Ltd.), Duodopa®
25 (Neopharma), L-dopa, dopadosa (Neopharma), CHF1512 (Chiesi), NeuroCell-PD (Diacrin Inc.), PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn), ropinirola (GlaxoSmithKline Beecham), pramipexola (Boehringer Ingelheim), rotigotina (Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System), esferamina (Titan Pharmaceuticals), TV1203 (Teva Pharmaceutical) y uridina (Polifarma).

30 Se entiende que las composiciones que comprenden además un principio activo distinto del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) y capaz de potenciar sus

efectos, pueden contener un producto tal como se ha definido en los párrafos anteriores, y que dichas composiciones entran en el marco de la presente invención.

Según la invención, el principio activo de fórmula general (Ia) o (Ib) representa del 0,01 al 70% en peso de la composición total. Preferiblemente, representa del 0,05 al 50% en peso y más particularmente aún del 0,01 al 20% en peso de la composición total.

Se entiende que la posología puede variar según el grado o naturaleza de la afección a tratar. Así, la cantidad de producto activo en una composición según la invención se determinará de tal manera que pueda prescribirse una posología conveniente. Por este hecho, la cantidad del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) varía en función de su solubilidad en la mezcla e igualmente en función de la dosificación apropiada para el tratamiento de los pacientes.

En el hombre, las dosis diarias administradas por vía oral están comprendidas generalmente entre 0,1 y 100 mg de derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib). Se entiende que, para escoger la dosificación más apropiada, deben tenerse en cuenta el peso del enfermo, su estado de salud general, su edad y todos los factores que puedan influir en la eficacia del tratamiento. Preferiblemente, las composiciones se preparan de tal manera que una dosis unitaria contenga de 0,1 a 50 mg de producto activo.

Entre los derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), son más particularmente preferidos los productos siguientes:

- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina
- N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-pírid-3-il-metilsulfonamida
- N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida
- N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-(6-cloropirid-2-il)metilsulfonamida
- N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-quinol-6-il-metilsulfonamida.

Se entiende que las composiciones según la invención que contienen estos productos son particularmente preferidas.

En la alternativa en que se introduce un segundo principio activo, las composiciones pueden comprender de 0,2 a 15 mg en caso de que el producto asociado sea sibutramina. No obstante, esta cantidad podrá eventualmente ser más baja y variar de 0,2 a 10 mg.

En caso de que el producto asociado sea L-dopa, las composiciones pueden comprender de 100 a 300 mg de este segundo principio activo, preferiblemente 250 mg.

El agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo, capaz de provocar la formación de un sistema coloidal, puede representar del 20 al 100% con respecto al peso total de los excipientes presentes en la composición, preferiblemente del 40 al 100% y más particularmente del 60 al 100%.

En su caso, cuando la composición contenga también un agente de naturaleza lipófila que tenga un BHL inferior a 10, la cantidad de este agente de BHL pequeño puede representar del 0,1 al 60% con relación al peso total de los excipientes presentes en la composición, y más particularmente del 1 al 40%.

Cuando la composición comprende además ciertos aditivos complementarios, estos últimos pueden ser agentes estabilizantes, agentes de conservación, agentes que permiten adaptar la viscosidad o agentes que puedan por ejemplo modificar las propiedades organolépticas.

Los agentes estabilizantes pueden ser por ejemplo agentes antioxidantes escogidos especialmente entre α -tocoferol, palmitato de ascorbilo, BHT (butilhidroxitolueno), BHA (butilhidroxianisol), galato de propilo o ácido maleico, por ejemplo;

Los agentes de conservación pueden escogerse a título de ejemplo entre metabisulfito sódico, propilenglicol, etanol o glicerina;

Entre los agentes capaces de adaptar la viscosidad, pueden citarse por ejemplo lecitinas, fosfolípidos, alginato de propilenglicol, alginato sódico o glicerina;

Los agentes capaces de modificar las propiedades organolépticas de la composición son, a título de ejemplo, ácido málico, ácido fumárico, glicerina, vainillina o mentol.

Cuando se utilizan tales aditivos, estos últimos pueden constituir del 0,001% al 5% en peso de la composición total.

Según la invención, la composición farmacéutica puede obtenerse por mezcla en su caso de los excipientes principales (después de calentamiento si es necesario, en el caso de excipientes sólidos o semisólidos), después si es necesario mezcla con los aditivos complementarios, y posterior adición del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y en su caso del principio activo capaz de potenciar los efectos del

derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y mantenimiento después bajo agitación a fin de obtener una mezcla homogénea.

La realización de este procedimiento se describe posteriormente más en detalle en los ejemplos.

- 5 Las composiciones según la invención pueden presentarse en estado líquido, sólido o semipastoso.

Están particularmente adaptadas para una presentación en forma de cápsulas o cápsulas blandas, o en forma de solución bebible.

- 10 Las composiciones según la invención son particularmente interesantes por el hecho de su buena estabilidad tanto física como química y por la mejora de la biodisponibilidad que procuran en la administración oral de los derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib).

Son particularmente preferidas las composiciones que comprenden:

- al menos un principio activo de fórmula general (Ia) o (Ib),
- 15 • un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal,
- eventualmente, un agente tensioactivo de carácter lipófilo que tenga un BHL inferior a 10, y que estabiliza la composición,
- 20 • eventualmente, aditivos complementarios escogidos entre agentes estabilizantes, agentes de conservación, agentes que permiten adaptar la viscosidad o agentes que pueden modificar por ejemplo las propiedades organolépticas.

- Según otra alternativa de la invención, las composiciones preferidas tal como se han definido antes, que contienen al menos un principio activo de fórmula general (Ia) o (Ib), pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de un principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib).
- 25

- Se entiende que los juegos de presentación que comprenden por una parte una composición preferida según la invención tal como se ha definido antes, y por otra parte una composición que comprende el principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), entran también en el marco de la presente invención. Se entiende igualmente que los juegos de presentación pueden
- 30

contener a título de composición capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), composiciones que comprenden sibutramina, o que comprenden un agente que activa la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, ilustran composiciones según la presente invención.

Ejemplo 1

Se prepara la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS, relación 60/40 (m/m), a temperatura ambiente (20°C), por agitación mecánica durante 15 minutos de 14,4 g de Labrasol y 9,6 g de Labrafil M1944CS en un vaso de boca ancha. Se observa una miscibilidad muy buena. Se introducen en otro vaso de boca ancha 200 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina, y se completan hasta 20 g por la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS 60/40, para obtener una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina. La mezcla de los tres constituyentes se mantiene bajo agitación mecánica (300 rpm) a temperatura ambiente durante 2 horas a fin de obtener una disolución completa de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina. La solución obtenida se reparte por fracciones de 1 g en frascos de vidrio cerrados y conservados a 5°C.

Se demostró una estabilidad química y física satisfactoria durante 1 mes a 5°C.

Se observó una mejora de los parámetros farmacocinéticos de al menos un factor de 2,5 en una comparación con una composición de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina en Miglyol 812®.

Ejemplo 2

Trabajando como anteriormente en el ejemplo 1, pero a partir de 16,8 g de Labrasol y 7,2 g de Labrafil M1944CS para fabricar la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS en la relación 70/30 (m/m), se prepara una composición que contiene 200 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina completados hasta 20 g por la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS 70/30, para obtener una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina.

Se demostró una estabilidad química y física satisfactoria durante 1 mes a 5°C.

Esta composición se ensayó en un modelo in vitro, por comparación con la composición del ejemplo 1. Se incubaron 400 mg de la composición en 20 ml de medio que simulaba el líquido gástrico (referencia USP). Después de una incubación de 2 horas a 37°C, se efectuó una dosificación de CLAE (cromatografía líquida de alta
5 eficacia) tras filtrar en filtro de 2 µm, para determinar la estabilidad coloidal de las formulaciones.

El comportamiento de esta composición es equivalente al comportamiento de la composición del ejemplo 1.

Ejemplo 3

10 Trabajando como anteriormente en el ejemplo 1, pero a partir de 19,2 g de Labrasol y 4,8 g de Labrafil M1944CS para fabricar la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS en la relación 80/20 (m/m), se prepara una composición que contiene 200 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina completados hasta 20 g por la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS 80/20, para obtener
15 una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina.

Se demostró una estabilidad química y física satisfactoria durante 1 mes a 5°C.

Esta composición se ensayó en un modelo in vitro, por comparación con la composición del ejemplo 1. Se incubaron 400 mg de la composición en 20 ml de medio
20 que simulaba el líquido gástrico (referencia USP). Después de una incubación de 2 horas a 37°C, se efectuó una dosificación de CLAE tras filtrar en filtro de 2 µm, para determinar la estabilidad coloidal de las formulaciones.

El comportamiento de esta composición es equivalente al comportamiento de la composición del ejemplo 1.

Ejemplo 4

25 Trabajando como anteriormente en el ejemplo 1, pero a partir de 21,6 g de Labrasol y 2,4 g de Labrafil M1944CS para fabricar la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS en la relación 90/10 (m/m), se prepara una composición que contiene 200 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina completados hasta 20 g por la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS 90/10, para obtener
30 una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina.

Se demostró una estabilidad química y física satisfactoria durante 1 mes a 5°C.

Esta composición se ensayó en un modelo in vitro, por comparación con la composición del ejemplo 1. Se incubaron 400 mg de la composición en 20 ml de medio que simulaba el líquido gástrico (referencia USP). Después de una incubación de 2 horas a 37°C, se efectuó una dosificación de CLAE tras filtrar en filtro de 2 µm, para determinar la estabilidad coloidal de las formulaciones.

El comportamiento de esta composición es equivalente al comportamiento de la composición del ejemplo 1.

Ejemplo 5

Trabajando como anteriormente en el ejemplo 1, pero a partir de 24 g de Labrasol únicamente, se prepara una composición que contiene 200 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina completados hasta 20 g por Labrasol, para obtener una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina.

Se demostró una estabilidad química y física satisfactoria durante 1 mes a 5°C.

Esta composición se ensayó en un modelo in vitro, por comparación con la composición del ejemplo 1. Se incubaron 400 mg de la composición en 20 ml de medio que simulaba el líquido gástrico (referencia USP). Después de una incubación de 2 horas a 37°C, se efectuó una dosificación de CLAE tras filtrar en filtro de 2 µm, para determinar la estabilidad coloidal de las formulaciones.

El comportamiento de esta composición es equivalente al comportamiento de la composición del ejemplo 1.

Ejemplo 6

Trabajando como anteriormente en el ejemplo 1, pero a partir de 24 g de Gélucire 44/14 en sustitución de la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS. El Gélucire 44/14 se funde previamente a alrededor de 55°C. Se introducen en un vaso de boca ancha 200 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina, y se completan hasta 20 g con el Gélucire 44/14, para obtener una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina. La mezcla de los 2 constituyentes se mantiene bajo agitación magnética (300 rpm) a 50-55°C durante 1 hora a fin de obtener una disolución completa de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-

difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina. La masa se reparte en cápsulas que se guardan una noche en el congelador a -20°C . Se separa seguidamente la envoltura de las cápsulas de la masa sólida contenida en el interior con ayuda de una cuchilla. Las muestras se conservan en frascos de vidrio cerrados a 5°C .

5 Se demostró una estabilidad química satisfactoria durante 1 mes a 5°C .

Esta composición se ensayó en un modelo in vitro, por comparación con la composición del ejemplo 1. Se incubaron 400 mg de la composición en 20 ml de medio que simulaba el líquido gástrico (referencia USP). Después de una incubación de 2 horas a 37°C , se efectuó una dosificación de CLAE tras filtrar en filtro de $2\text{ }\mu\text{m}$, para
10 determinar la estabilidad coloidal de las formulaciones.

El comportamiento de esta composición es equivalente al comportamiento de la composición del ejemplo 1.

Ejemplo 7

Se prepara una mezcla de Labrasol/Labrafil M1944CS, relación 60/40 (m/m), a
15 temperatura ambiente (20°C), por agitación mecánica durante 15 minutos de 30 g de Labrasol y 20 g de Labrafil M1944CS en un vaso de boca ancha. Se observa una miscibilidad muy buena. Se introducen 20 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina en una botella pequeña aforada de 10 ml. Después de haber completado hasta 10 ml con la cantidad necesaria de mezcla
20 Labrasol/Labrafil M1944CS, la mezcla de los 3 constituyentes se mantiene bajo agitación magnética (500 rpm) a temperatura ambiente durante 2 horas a fin de obtener una disolución completa de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina. La solución obtenida se reparte por fracciones de 2,5 ml en frascos de vidrio cerrados y conservados a 5°C .

25 Esta formulación, con la concentración de 2 mg/ml de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina, se utilizó para realizar estudios de farmacocinética en el mono tras administrar por vía oral una dosis de 1 mg/kg. Para hacer esto, se diluyó esta solución a la décima parte en zumo de manzana para facilitar la administración al animal. La emulsión obtenida tras diluir es estable física y
30 químicamente durante al menos una hora.

Ejemplo 8

Se prepara una mezcla de Labrasol/Labrafil M1944CS, relación 60/40 (m/m), a temperatura ambiente (20°C), por agitación magnética durante 15 minutos de 30 g de Labrasol y 20 g de Labrafil M1944CS en un vaso de boca ancha. Se observa una miscibilidad muy buena. Se introducen 20 mg de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida en una botella pequeña aforada de 10 ml. Después de haber completado hasta 10 ml con la cantidad necesaria de mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS, la mezcla de los 3 constituyentes se mantiene bajo agitación magnética (500 rpm) a temperatura ambiente durante 2 horas a fin de obtener una disolución completa de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida. La solución obtenida se reparte por fracciones de 2,5 ml en frascos de vidrio cerrados y conservados a 5°C.

Esta formulación, con la concentración de 2 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida, se utilizó para realizar estudios de farmacocinética en el mono tras administrar por vía oral una dosis de 1 mg/kg. Para hacer esto, se diluyó esta solución a la décima parte en zumo de manzana para facilitar la administración al animal. La emulsión obtenida tras diluir es estable física y químicamente durante al menos una hora.

Ejemplo 9

Se prepara una mezcla de Labrasol/Labrafil M1944CS, relación 60/40 (m/m), a temperatura ambiente (20°C), por agitación magnética durante 15 minutos de 30 g de Labrasol y 20 g de Labrafil M1944CS en un vaso de boca ancha. Se observa una miscibilidad muy buena. Se introducen 10 mg de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida en una botella pequeña aforada de 10 ml. Después de haber completado hasta 10 ml con la cantidad necesaria de mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS, la mezcla de los 3 constituyentes se mantiene bajo agitación magnética (500 rpm) a temperatura ambiente durante 2 horas a fin de obtener una disolución completa de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida. La solución obtenida se reparte por fracciones de 2,5 ml en frascos de vidrio cerrados y conservados a 5°C.

Esta formulación, con la concentración de 1 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida, se utilizó para realizar estudios de farmacología en la rata tras administrar por vía oral una dosis de 1 mg/kg.

Ejemplo 10

- 5 Trabajando como anteriormente en el ejemplo 9, pero a partir de 30 mg de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida completados hasta 10 ml con la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS, se prepara una solución de 3 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida.

- 10 Esta formulación con la concentración de 3 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida se utilizó para realizar estudios de farmacología en la rata tras administrar por vía oral una dosis de 3 mg/kg.

Ejemplo 11

- 15 Trabajando como anteriormente en el ejemplo 9, pero a partir de 50 mg de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida completados hasta 5 ml con la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS, se prepara una solución de 10 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida.

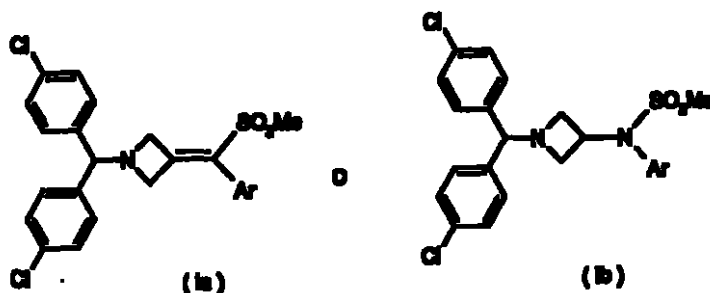
Esta formulación con la concentración de 10 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida se utilizó para realizar estudios de farmacología en la rata tras administrar por vía oral una dosis de 10 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1ª. Una composición farmacéutica estable que comprende al menos un derivado de azetidina de fórmula general:

5

10



en las que Ar es un grupo aromático o heteroaromático eventualmente sustituido por uno o varios alquilo(C1-C4), halógeno, NO₂, CN, alcoxi(C1-C4) u OH, eventualmente en asociación con otro principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), en un sistema que comprende como máximo 2 excipientes principales escogidos entre un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) y, en su caso, el principio activo que potencia los efectos del derivado de azetidina, y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal, adicionado eventualmente con un segundo excipiente de naturaleza lipófila, que estabiliza la formulación.

2ª. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1ª, caracterizada por comprender:

- al menos un derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), según la reivindicación 1ª,
- eventualmente otro principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib),
- un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y en su caso el principio activo que potencia los efectos del derivado de azetidina y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal,
- eventualmente, un agente tensioactivo de carácter lipófilo que tiene un BHL inferior a 10, y que estabiliza la composición,

▪ eventualmente, aditivos complementarios escogidos entre agentes estabilizantes, agentes de conservación, agentes que permiten adaptar la viscosidad o agentes que pueden modificar por ejemplo las propiedades organolépticas.

3ª. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1ª o 2ª,
5 caracterizada por comprender:

- al menos un derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), según la reivindicación 1ª,
- un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina según la reivindicación 1ª, y capaz de provocar la formación de un sistema
10 coloidal,
- eventualmente, un agente tensioactivo de carácter lipófilo que tiene un BHL inferior a 10, y que estabiliza la composición,
- eventualmente, aditivos complementarios escogidos entre agentes estabilizantes, agentes de conservación, agentes que permiten adaptar la viscosidad o agentes que
15 pueden modificar por ejemplo las propiedades organolépticas.

4ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizada porque el grupo aromático del derivado de azetidina de fórmula (Ia) o (Ib) se escoge entre un grupo fenilo o naftilo.

5ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 3ª,
20 caracterizada porque el grupo heteroaromático se escoge entre un grupo piridilo, furilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo u oxazolilo.

6ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizada porque el agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) y, en su caso, el
25 principio activo que potencia los efectos del derivado de azetidina, y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal, se escoge entre glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos saturados, cuyo BHL esté comprendido entre 10 y 20.

7ª. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6ª, caracterizada porque los glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos saturados son glicéridos de
30 polietilenglicol y de ácidos grasos saturados que contienen de 6 a 18 átomos de carbono.

8ª. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 6ª o 7ª, caracterizada porque los glicéridos pueden ser de origen natural o sintético.

9ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizada porque el excipiente de carácter lipófilo, que estabiliza la composición, se escoge entre glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos insaturados, entre ésteres de polietilenglicol y de ácidos grasos o entre ésteres de ácidos grasos y de sorbitol, que
5 tienen un BHL inferior a 10.

10ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizada porque el sistema que comprende al menos 2 excipientes está constituido por Labrasol®, Gélucire® o la pareja Labrafil®/Labrasol®.

11ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 10ª, caracterizada porque el principio activo derivado de azetidina, definido en la reivindicación 1ª, está presente a razón del 0,01 al 70% en peso de la composición total.
10

12ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 11ª, caracterizada porque el agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de la reivindicación 1ª, y capaz de provocar la
15 formación de un sistema coloidal, está presente a razón del 20 al 100% con relación al peso total de los excipientes en la composición.

13ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 12ª, caracterizada porque, en su caso, el agente de carácter lipófilo, que estabiliza la formulación, está presente a razón del 0,1 al 60% con relación al peso total de los
20 excipientes en la composición.

14ª. Un procedimiento de preparación de una composición según una de las reivindicaciones 1ª a 13ª, caracterizado por preparar en su caso la mezcla de excipientes principales, tras calentamiento si es necesario, en el caso de excipientes sólidos o semisólidos, y después en su caso la mezcla con los aditivos complementarios, y añadir
25 después el derivado de azetidina definido según la reivindicación 1ª, y en su caso el principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) definido en la reivindicación 1ª, y mantener después bajo agitación a fin de obtener una mezcla homogénea.

15ª. Un juego de presentación que contiene una composición según la reivindicación 3ª y una composición que comprende un principio activo capaz de
30 potenciar los efectos del derivado de azetidina definido en la reivindicación 1ª.

16ª. Un juego de presentación según la reivindicación 15ª, que contiene una composición según la reivindicación 3ª y una composición que comprende sibutramina.

17ª. Un juego de presentación según la reivindicación 15ª, que contiene una composición según la reivindicación 3ª y una composición que comprende un agente
5 que activa la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT

Destinataire
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets
A l'att. de Lobjois, Françoise
20 avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCE

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
OU DE LA DECLARATION

(règle 44.1 du PCT)

DIRECTION BREVETS

04 JUL. 2003

PATENT DEPARTEMENT

Date d'expédition
(jour/mois/année)

04/07/2003

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
ST 01037

POUR SUITE A DONNER
voir les paragraphes 1 et 4 ci-après

Demande internationale n°
PCT/FR 02/04514

Date du dépôt international
(jour/mois/année) 20/12/2002

Déposant

AVENTIS PHARMA S.A.

1. ☐ Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.
Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19 :
Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):

Quand? Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ; pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.

Où? Directement auprès du Bureau International de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse
n° de télécopieur: (41-22)740.14.35

Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.
2. ☐ Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2(a), est transmise ci-joint.
3. ☐ En ce qui concerne la réserve pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que
☐ la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau International en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le taxe de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.
☐ la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé.
4. Mesure(s) consécutif(e): Il est rappelé au déposant ce qui suit:
Peu après l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, la demande internationale sera publiée par le Bureau International. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau International une déclaration de retrait de la demande internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90bis.1 et 90bis.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.
Dans un délai de 19 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).
Dans un délai de 30 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la
recherche internationale



Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Petronella Vaassen-Elsackers

Formulaire PCT/ISA/220 (juillet 1998)

(Voir les notes sur la feuille d'accompagnement)

16
07

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 01037	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 6 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 02/ 04514	Date du dépôt international (jour/mois/année) 20/12/2002	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 21/12/2001
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau International.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 39.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K47/14

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)

CIB 7 A61K

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 réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, A	FR 2 814 678 A (AVENTIS PHARMA) 5 avril 2002 (2002-04-05) le document en entier	1-17
A	WO 00 15609 A (AVENTIS PHARMA) 23 mars 2000 (2000-03-23) cité dans la demande le document en entier	1-17
A	WO 01 64633 A (AVENTIS PHARMA) 7 septembre 2001 (2001-09-07) cité dans la demande le document en entier	1-17
A	WO 01 64634 A (AVENTIS PHARMA) 7 septembre 2001 (2001-09-07) cité dans la demande le document en entier	1-17

☐ 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

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 juin 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/07/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patatlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/04514

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2814678	A	05-04-2002	FR 2814678 A1	05-04-2002
			AU 9393601 A	15-04-2002
			WO 0228346 A2	11-04-2002
			US 2002091114 A1	11-07-2002
WO 0015609	A	23-03-2000	FR 2783246 A1	17-03-2000
			AT 239703 T	15-05-2003
			AU 5523299 A	03-04-2000
			BR 9913592 A	12-06-2001
			CA 2342739 A1	23-03-2000
			CN 1316991 T	10-10-2001
			DE 69907698 D1	12-06-2003
			EP 1112251 A1	04-07-2001
			WO 0015609 A1	23-03-2000
			HU 0103341 A2	28-02-2002
			JP 2002525267 T	13-08-2002
			NO 20011216 A	09-05-2001
			PL 346530 A1	11-02-2002
			TR 200100693 T2	23-07-2001
			US 2002035102 A1	21-03-2002
WO 0164633	A	07-09-2001	FR 2805810 A1	07-09-2001
			AU 3752601 A	12-09-2001
			BR 0108894 A	29-04-2003
			CA 2400138 A1	07-09-2001
			CN 1411440 T	16-04-2003
			EP 1263721 A1	11-12-2002
			WO 0164633 A1	07-09-2001
			NO 20024176 A	29-10-2002
			US 2002019383 A1	14-02-2002
WO 0164634	A	07-09-2001	FR 2805817 A1	07-09-2001
			AU 3752701 A	12-09-2001
			BR 0108893 A	05-11-2002
			CA 2400141 A1	07-09-2001
			CN 1418192 T	14-05-2003
			EP 1263722 A1	11-12-2002
			WO 0164634 A1	07-09-2001
			NO 20024177 A	29-10-2002
			US 6355631 B1	12-03-2002

La demande d'examen préliminaire international doit être présentée directement à l'administration chargée de l'examen préliminaire international qui est compétente ou, si plusieurs administrations sont compétentes, à l'une d'entre elles, au choix du déposant. Le déposant peut indiquer le nom complet ou le code à deux lettres de cette administration au dessus de la ligne qui suit :

IPEA/

PCT

CHAPITRE II

DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

selon l'article 31 du Traité de coopération en matière de brevets :

Le soussigné requiert que la demande internationale spécifiée ci-après fasse l'objet d'un examen préliminaire international conformément au Traité de coopération en matière de brevets et fait élection de tous les États éligibles sauf indication contraire.

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Administration chargée de l'examen préliminaire international	Date de réception de la demande d'examen préliminaire international
---	---

Cadre n° I IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE		Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 01037
Demande internationale n° PCT/FR02/04514	Date du dépôt international (jour/mois/année) 20 DECEMBRE 2002 (20.12.2002)	Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 21 DECEMBRE 2001 (21.12.2001)
Titre de l'invention COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE DERIVES D'AZETIDINE		
Cadre n° II DÉPOSANT(S)		
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.) AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY (France)		n° de téléphone 01 55 71 71 71 n° de télécopieur 01 47 02 50 14 n° de télécopieur 632378F
Nationalité (nom de l'État) : FR	Domicile (nom de l'État) : FR	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)		
Nationalité (nom de l'État) :		Domicile (nom de l'État) :
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)		
Nationalité (nom de l'État) :		Domicile (nom de l'État) :
☐ D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexe.		

Feuille n° 2

Demande internationale n°
PCT/FR02/04514**Cadre n° III MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE**

La personne indiquée ci-dessous est ☒ mandataire ☐ représentant commun
 et ☐ a été désignée à une date antérieure; elle représente aussi le ou les déposants pour l'examen préliminaire international.
☒ est désignée par la présente; toute désignation antérieure de mandataires ou d'un représentant commun est de ce fait révoquée.
☐ est désignée par la présente, spécialement pour la procédure devant l'administration chargée de l'examen préliminaire international, en sus du ou des mandataires ou du représentant commun désignés antérieurement.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

ROUSSEAU Plerick
 AVENTIS PHARMA S.A.
 Direction Brevets - K2/144
 20 avenue Raymond Aron
 92165 ANTONY CEDEX (France)

n° de téléphone

01 55 71 72 85

n° de télécopieur

01 55 71 72 91

n° de télimpriméur

632378F

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est ou n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° IV BASE DE L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**Déclaration concernant les modifications :***

1. Le déposant souhaite que l'examen préliminaire international commence sur la base suivante :

☒ la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement

la description ☒ telle qu'elle a été déposée initialement
☐ telle qu'elle a été modifiée en vertu de l'article 34

les revendications ☒ telles qu'elles ont été déposées initialement

☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 19 (avec, le cas échéant, la déclaration jointe aux modifications)
☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 34

les dessins ☐ tels qu'ils ont été déposés initialement☐ tels qu'ils ont été modifiés en vertu de l'article 342. ☐ Le déposant souhaite que les modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 soient considérées comme écartées.3. ☐ Le déposant souhaite que le commencement de l'examen préliminaire international soit différé jusqu'à l'expiration d'un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, à moins que l'administration chargée de l'examen préliminaire international ne reçoive une copie des modifications effectuées en vertu de l'article 19 ou une déclaration du déposant, aux termes de laquelle celui-ci ne souhaite pas effectuer de modifications en vertu de l'article 19 (règle 69.1.d)). (Ne pas cocher cette case lorsque le délai visé à l'article 19 a expiré.)

* Lorsque aucune case n'est cochée, l'examen préliminaire international commencera sur la base de la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement ou, si l'administration chargée de l'examen préliminaire international reçoit copie des modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 ou des modifications apportées à la demande internationale en vertu de l'article 34 avant d'avoir commencé à rédiger une opinion écrite ou le rapport d'examen préliminaire international, sur la base de la demande internationale ainsi modifiée.

Langue : l'examen préliminaire international sera effectué en **FRANCAIS**☒ la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée.☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale.☐ la langue de publication de la demande internationale.☐ la langue de la traduction (qui va être) remise aux fins de l'examen préliminaire international.**Cadre n° V ÉLECTION D'ÉTATS**

Le déposant élit tous les États éligibles (c'est-à-dire tous les États qui ont été désignés et qui sont liés par le chapitre II du PCT)
 à l'exclusion des États ci-après que le déposant souhaite ne pas élitre :

Feuille n° 3

Demande internationale n°
PCT/FR02/04514

Cadre n° VI BORDEREAU

Aux fins de l'examen préliminaire international, les éléments suivants, établis dans la langue indiquée au cadre n° IV, sont joints à la présente demande d'examen :

- | | | |
|--|---|----------|
| 1. traduction de la demande internationale | : | feuilles |
| 2. modifications selon l'article 34 | : | feuilles |
| 3. copie (ou, si elle est exigée, traduction) des modifications selon l'article 19 | : | feuilles |
| 4. copie (ou, si elle est exigée, traduction) de la déclaration selon l'article 19 | : | feuilles |
| 5. lettre | : | feuilles |
| 6. autres pièces (préciser) | : | feuilles |

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

reçu	non reçu
------	----------

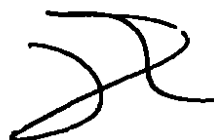
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Le ou les éléments cochés ci-après sont aussi joints à la demande d'examen préliminaire international :

- | | |
|---|--|
| 1. ☐ feuille de calcul des taxes | 4. ☐ explication de l'absence d'une signature |
| 2. ☐ pouvoir distinct signé | 5. ☐ listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés sous forme déchiffrable par ordinateur |
| 3. ☐ copie du pouvoir général; numéro de référence, le cas échéant : | 6. ☐ autres éléments (préciser) : |

Cadre n° VII SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la demande d'examen préliminaire international, à quel titre l'indiquer.



ROUSSEAU Plerick

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

1. Date effective de réception de la DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL :

2. Date modifiée de réception de la demande d'examen préliminaire international, en cas de CORRECTIONS apportées en vertu de la règle 60.1.b) :

3. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue PLUS DE 19 mois après la date de priorité et les points 4 et 5 ne sont pas applicables. ☐ Le déposant a été informé en conséquence.

4. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue dans le délai de 19 mois à compter de la date de priorité, prorogé en vertu de la règle 80.5.

5. ☐ Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue plus de 19 mois après la date de priorité, le retard à l'arrivée est EXCUSE en vertu de la règle 82.

Réservé au Bureau international

Demande d'examen préliminaire international reçue de l'administration chargée de l'examen préliminaire international le :

CHAPITRE II

PCT

FEUILLE DE CALCUL DES TAXES

Annexe de la demande d'examen préliminaire international

Demande internationale n° PCT/FR02/04514	Réserve à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 01037	Timbre à date de l'administration chargée de l'examen préliminaire international
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY (France)	
Calcul des taxes prescrites	
1. Taxe d'examen préliminaire	1533,00 Euros P
2. Taxe de traitement <i>(Les déposants de certains États ont droit à une réduction de 75% de la taxe de traitement. Lorsque le déposant a (ou tous les déposants ont) droit à cette réduction, le montant devant figurer sous H est égal à 25% de la taxe de traitement.)</i>	147,00 Euros H
3. Total des taxes prescrites Additionner les montants portés dans les cadres P et H et inscrire le résultat dans le cadre TOTAL	1680,00 Euros TOTAL
Mode de paiement	
☒ autorisation de débiter un compte de dépôt auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir plus bas)	☐ espèces
☐ chèque	☐ timbres fiscaux
☐ mandat postal	☐ coupons
☐ traite bancaire	☐ autre (préciser):
Autorisation concernant un compte de dépôt <i>(les administrations chargées de l'examen préliminaire international ne permettent pas toutes l'utilisation de ce mode de paiement)</i> L'administration chargée de l'examen préliminaire international/	
☒ est autorisée à débiter mon compte de dépôt du total des taxes indiqué ci-dessus.	
☒ <i>(cette case ne peut être cochée que si les conditions relatives aux comptes de dépôt établies par l'administration chargée de l'examen préliminaire international le permettent)</i> est autorisée à débiter mon compte de dépôt de tout montant manquant – ou à le créditer de tout excédent – dans le paiement du total des taxes indiqué ci-dessus.	
2804.0058 Numéro du compte de dépôt	Antony, le 27 juin 2003 Date (jour/mois/année)
ROUSSEAU Pierrick Signature	

La petición de examen preliminar internacional debe presentarse directamente ante la administración encargada del examen preliminar internacional competente o, si varias administraciones son competentes, ante una de ellas, a juicio del solicitante. El solicitante puede indicar el nombre completo o el código de dos letras de esta administración bajo la línea siguiente:

IPEA/

**PCT
CAPÍTULO II**

PETICIÓN DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

de acuerdo con el artículo 31 del Tratado de cooperación en materia de patentes:
El suscrito requiere que la petición internacional especificada enseguida sea el objeto de un examen preliminar internacional de acuerdo con el Tratado de cooperación en materia de patentes y hace elección de todos los Estados elegibles salvo indicación contraria.

Reservado para la administración encargada del examen preliminar internacional

Administración encargada del examen preliminar internacional

Fecha de recibo de la petición de examen preliminar internacional

Cuadro no. 1 IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL

Referencia de archivo del solicitante o agente

ST 01037

Solicitud internacional No. PCT/FR02/04514

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 20 Diciembre 2002 (20.12.2002)

Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 21 Diciembre 2001 (21.12.2001)

Título de la invención

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS A BASE DE DERIVADOS DE
AZETIDINA

Cuadro no. II SOLICITANTE(S)

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre; para una persona moral, designación oficial completa, la dirección debe comprender el código postal y el nombre del país)

AVENTIS PHARMA S.A.
20, Avenue Raymond Aron
F 92160 ANTONY (Francia)

no. de teléfono 01 55 71 71 71

no. de telecopia 01 47 02 50 14

no. de teleimpresor 632378F

no. bajo el cual está inscrito el solicitante ante la oficina

Nacionalidad (nombre del Estado): FR

Domicilio (nombre del Estado): FR

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre, para una persona moral, designación oficial completa. La dirección debe comprender el código postal y el nombre del país.)

Nacionalidad (nombre del Estado):
Domicilio (nombre del Estado):

X Otros solicitantes se indican en una hoja anexa.

Formulario PCT/IPEA/401 (primera hoja) (julio 1998): reimpresión enero 2001)
Ver las notas relativas al formulario de petición de examen preliminar internacional

Hoja no. 2
Solicitud internacional no. PCT/FR02/04514

Cuadro no. III APODERADO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA

La persona indicada abajo es X apoderado representante común y

X ha sido designado en una fecha anterior; representa también el o los solicitantes para el examen preliminar internacional

X ha sido designado por la presente; toda designación anterior de apoderados o de un representante común es revocada de hecho.
Ha sido designado por la presente, especialmente para el procedimiento ante administración encargada del examen preliminar internacional en lugar del o de los apoderados o del representante común designados anteriormente.

Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre, para una persona moral, designación oficial completa. La dirección debe comprender el código postal y el nombre del país.)

ROUSSEAU Pierick
AVENTIS PHARMA S.A.
Dirección de Patentes -K2/144
20 avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX
Francia

no. de teléfono 01 55 71 72 85
no. de telecopia 01 55 71 72 91
no. de teleimpresor 632378F
no. en el cual el apoderado está inscrito ante la oficina

Dirección para la correspondencia: encerrar esta casilla cuando ningún apoderado ni representante común no es o ha sido designado y el espacio de abajo es utilizado para indicar una dirección especial donde debe enviarse la correspondencia.

Cuadro no. IV: BASE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Declaración concerniente a las modificaciones:*

1. El solicitante desea que el examen preliminar internacional comience sobre la siguiente base:
x la solicitud internacional tal como se presentó inicialmente
la descripción x tal como se presentó inicialmente
 tal como se modificó en virtud del artículo 34
las reivindicaciones x tal como se presentaron inicialmente
 tal como se modificaron en virtud del artículo 19 (con, en cualquier caso, la declaración anexa a las modificaciones)
 tal como se modificaron en virtud del artículo 34
los dibujos tal como se presentaron inicialmente
 tal como se modificaron en virtud del artículo 34

2. El solicitante desea que las modificaciones aportadas en las reivindicaciones en virtud del artículo 19 sean consideradas como descartadas.

3. El solicitante desea que el comienzo del examen preliminar internacional sea diferido hasta la expiración del plazo de 20 meses contados a partir de la fecha de prioridad, a menos que la administración encargada del examen preliminar internacional no reciba una copia de las modificaciones efectuadas en virtud del artículo 19 o que una declaración del solicitante, en cuyos términos no desee efectuar modificaciones en virtud del artículo 19 (regla 69.1.d)). (No encerrar esta casilla cuando el plazo dado en el artículo 19 ha expirado.)

* Cuando ninguna casilla está encerrada, el examen preliminar internacional comenzará sobre la base de la solicitud internacional tal como fue presentada inicialmente o, si la administración encargada del examen preliminar internacional recibe copia de las modificaciones aportadas en las reivindicaciones en virtud del artículo 19 o de las modificaciones aportadas en la solicitud internacional en virtud del artículo 34 antes de haber comenzado a redactar una opinión escrita o el reporte de examen preliminar internacional, sobre la base de la solicitud internacional así modificada.

Idioma: el examen preliminar internacional se efectuará en FRANCÉS, el cual es

- X el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional.
el idioma de una traducción remitida para la búsqueda internacional
el idioma de publicación de la solicitud internacional
el idioma de la traducción (que será) remitida para el examen preliminar internacional.

Cuadro no. V ELECCIÓN DE ESTADOS

El solicitante elige todos los estados elegibles (es decir todos los estados que fueron designados y que están obligados por el capítulo II del PCT) excluyendo siguientes que el solicitante no desea elegir:

Formulario PCT/IPEA/401 (segunda hoja) (julio 2001; reimpresión enero 2001) Ver notas relativas al formulario de la petición de examen preliminar internacional

Hoja no. 3

Solicitud internacional no. PCT/FR02/04514

Cuadro VI JUSTIFICACIÓN

Para el examen preliminar internacional, los elementos siguientes, establecidos en el idioma indicado en el cuadro no. IV, se anexan a la presente solicitud de examen:

- | | | |
|----|--|-------|
| 1. | traducción de la solicitud internacional | hojas |
| 2. | modificaciones según el artículo 34 | hojas |
| 3. | copia (o, si se exige, traducción de las modificaciones según el artículo 19 | hojas |
| 4. | copia (o, si se exige, traducción de la declaración según el artículo 19 | hojas |
| 5. | carta | hojas |
| 6. | otros anexos (precisar) | hojas |

Reservado para la administración encargada del examen preliminar internacional

Recibido No recibido

El o los elementos encerrados enseguida también están anexos a la solicitud de examen preliminar internacional:

1. hoja de cálculo de tasas
2. poder distinto firmado

3. copia del poder general, en todo caso, número de referencia
4. explicación de ausencia de firma
5. listados de secuencias bajo forma descifrable por computador
6. otros elementos (precisar)

Cuadro no. VII FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE COMÚN

Al lado de cada firma, indicar el nombre del suscrito y, si no aparece claramente al leer la solicitud de examen preliminar internacional en que calidad firma el interesado.

El Apoderado Firmado (ilegible)
Pierick ROUSSEAU

Reservado para la administración encargada del examen preliminar internacional

1. Fecha efectiva de recibo de la SOLICITUD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
2. Fecha modificada de recibo de la solicitud de examen preliminar internacional, en caso de CORRECCIONES aportadas en virtud de la regla 60.1.b):
3. La solicitud de examen preliminar internacional fue recibida MÁS DE 19 MESES después de la fecha de prioridad, el retraso en la llegada se excusa en virtud de la regla 82. En consecuencia se informó al solicitante.
4. La solicitud de examen preliminar internacional fue recibida en el plazo de 19 meses contados desde la fecha de prioridad, prorrogado en virtud de la regla 80.5.
5. Aunque la demanda de examen preliminar internacional fue recibida más de 19 meses después de la fecha de prioridad, el retraso en la llegada se EXCUSA en virtud de la regla 82.

Reservado para la Oficina Internacional

Solicitud de examen preliminar internacional recibida de la administración encargada del examen preliminar internacional el:

Forma PCT/IPEA/401 (última hoja) (julio 1998; reimpresión enero 2001) Ver las notas relativas al formulario de solicitud de examen preliminar internacional

**PCT CAPÍTULO II
HOJA DE CÁLCULO DE TASAS**

Anexo de la solicitud de examen preliminar internacional

Solicitud internacional no. PCT/FR02/04514

Referencia del archivo del solicitante o del apoderado ST 01037

Reservado para la administración encargada del examen preliminar internacional

Timbre en la fecha de la administración encargada del examen preliminar internacional

Solicitante

AVENTIS PHARMA S.A.

20 avenida Raymond Aron

92160 ANTONY (Francia)

Cálculo de tasas prescritas

1.	Tasa de examen preliminar	1533 Euros	P
2.	Tasa de tratamiento (Los solicitantes de algunos Estados tienen derecho a una reducción del 75% sobre la tasa tratamiento. Cuando el solicitante (o todos los solicitantes) tienen derecho a esta reducción, el monto que debe figurar bajo H es igual al 25% de la tasa de tratamiento)	147 Euros	H
3.	Total de tasas prescritas Agregar los montos llevados en los cuadros P y H y colocar el resultado en el cuadro		
	TOTAL	1680 Euros	

MODO DE PAGO

- ☒ autorización de debitar una cuenta de depósito ante la administración encargada del examen preliminar internacional (ver abajo)
- cheque
- orden postal
- trato bancario
- especies
- timbres fiscales
- cupones
- otro (precisar)

Autorización para debitar (o acreditar) una cuenta de depósito (Las administraciones encargadas del examen preliminar internacional no permiten todas la utilización de este modo de pago)

- ☒ Autorización de debitar el total de las tasas indicadas arriba
- ☒ Esta casilla no puede encerrarse sino si lo permiten las condiciones relativas a las cuentas de depósito establecidas por la administración encargada del examen preliminar internacional). La autorización de debitar todo monto faltante -o de acreditar todo excedente- en el pago del total de las tasas indicadas abajo.

No. de cuenta de depósito: 2804 0056
Fecha (mes/día/año) Antony 27 junio 2003
Nombre: Pierick ROUSSEAU
Firma: Ilegible

Formulario PCT/IPEA/401 (Anexo) (julio 1998: reimpresión enero 2001) Ver las notas relativas a la hoja de cálculo de tasas

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(artículo 36 y regla 70 del PCT)

(Informe Reorganizado después del comunicado del Presidente de la OEP publicado en JO 11/2001)

Referencia del expediente del solicitante o del agente ST 01037	PARA ACCIÓN ADICIONAL véase la notificación de transmisión del informe de examen preliminar internacional (form. PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional nº PCT/FR 02/04514	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 20/12/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21/12/2001
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP A61K47 / 14		
Solicitante AVENTIS PHARMA S.A.		

1. El presente informe de examen preliminar internacional, establecido por la administración encargada del examen preliminar internacional, se transmite al solicitante de acuerdo con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 7 hojas, y comprende la presente hoja de cubierta.

☐ Este informe está acompañado de anejos, es decir hojas de la memoria descriptiva, reivindicaciones o dibujos que han sido modificados y que son la base del presente informe o de hojas que contienen rectificaciones hechas ante la administración encargada del examen preliminar internacional (véase la regla 70.16 y la sección 807 de las instrucciones administrativas del PCT).

Estos anejos comprenden un total de 17 hojas.

3. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- | | | |
|------|-------------------------------------|--|
| I | ☒ | Base del informe |
| II | ☐ | Prioridad |
| III | ☐ | Sin establecimiento de opinión en cuanto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial |
| IV | ☐ | Ausencia de unidad de invención |
| V | ☒ | Declaración razonada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración |
| VI | ☐ | Ciertos documentos citados |
| VII | ☐ | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| VIII | ☐ | Ciertas observaciones acerca de la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la petición de examen preliminar internacional 30/06/2003	Fecha de terminación del presente informe 02/10/2003
Nombre y dirección de la administración encargada del examen preliminar internacional Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tél. +49 89 2369- o Tx: 523656 epmu d Fax: + 49 89 2369 - 4485	Funcionario autorizado STEVNSBORG N Nº de teléfono +49-89 2369-2828

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL-**Solicitud internacional nº PCT/FR 02/04514

I. Base del informe

El presente informe de examen preliminar Internacional se basa en la solicitud tal como se depositó inicialmente.

V. Declaración razonada según la regla 66.2.a (II) en cuanto a la novedad, actividad inventiva y la posible aplicación industrial.

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones responde a criterios enunciados en el artículo 33.1 PCT, es decir, que es nueva, implica actividad inventiva y es susceptible de aplicación industrial.

REQUETE PCT

ST 01037

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 17.12.2002 03:24:00 PM

0	Réservé à l'office récepteur	
0-1	Demande internationale No.	
0-2	Date du dépôt international	
0-3	Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"	
0-4	Formulaire - PCT/RO/101 Requête PCT	
0-4-1	Préparé avec	PCT-EASY Version 2.92 (mis à jour 01.10.2002)
0-5	Pétition Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets	
0-6	Office récepteur (choisi par le déposant)	Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)
0-7	Référence du dossier du déposant ou du mandataire	ST 01037
I	Titre de l'invention	COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE DERIVES D'AZETIDINE
II	Déposant	
II-1	Cette personne est :	Déposant seulement
II-2	Déposant pour	Tous les Etats désignés
II-4	Nom	AVENTIS PHARMA S.A.
II-5	Adresse:	20 avenue Raymond Aron F-92160 ANTONY France
II-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
II-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
II-8	No. de téléphone	01 55 71 71 71
II-9	No de télécopieur:	01 47 02 50 14
II-10	Courrier électronique:	www.aventis.com
III-1	Déposant et/ou Inventeur	
III-1-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-1-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	COTÉ, Sophie
III-1-5	Adresse:	22 rue Pasteur F-92160 ANTONY France
III-2	Déposant et/ou Inventeur	
III-2-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-2-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	BOBINEAU, Valérie
III-2-5	Adresse:	14 bis rue du Clos de Massy F-92160 ANTONY France

REQUETE PCT

ST 01037

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 17.12.2002 03:24:00 PM

III-3	Déposant et/ou Inventeur	
III-3-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-3-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	PERACCHIA, Maria-Teresa
III-3-5	Adresse:	18 rue Cuvier F-75005 PARIS France
IV-1	Mandataire ; Représentant commun ou adresse pour la correspondance. La personne nommée ci-dessous est/ a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités Internationales compétentes, comme	mandataire
IV-1-1	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	LOBJOIS, Françoise
IV-1-2	Adresse:	AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets 20 avenue Raymond Aron F-92165 ANTONY CEDEX France
IV-1-3	No. de téléphone	01 55 71 71 14
IV-1-4	No de télécopieur:	01 55 71 72 91
IV-1-5	Courrier électronique:	francoise.lobjois@aventis.com
V	Désignation d'Etats	
V-1	Brevet régional (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AP: GH GM KE LS MN MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW et tout autre Etat qui est un Etat contractant du Protocole de Harare et du PCT EA: AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet eurasiatique et du PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG et tout autre Etat qui est un Etat membre de l'OAPI et un Etat contractant du PCT
V-2	Brevet national (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW

REQUETE PCT

ST 01037

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 17.12.2002 03:24:00 PM

V-5	Déclaration concernant les désignations de précaution Outre les désignations faites sous les rubriques V-1, V-2 et V-3, le déposant fait aussi, conformément à la règle 4.9.b), toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation(s) indiquée(s) dans la rubrique V-6 ci-dessous. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité sera considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai.		
V-6	Exclusion(s) des désignations de précaution	NEANT	
VI-1	Revendication de priorité d'une demande nationale antérieure		
VI-1-1	Date de dépôt	21 décembre 2001 (21.12.2001)	
VI-1-2	Numéro	01 16638	
VI-1-3	Pays	FR	
VII-1	Administration chargée de la recherche internationale choisie	Office européen des brevets (OEB) (ISA/EP)	
VII-2	Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche		
VII-2-1	Date	18 octobre 2002 (18.10.2002)	
VII-2-2	Numéro	FA 612666	
VII-2-3	Pays (ou office régional)	EP	
VIII	Déclarations	Nombre de déclarations	
VIII-1	Déclaration relative à l'identité de l'inventeur	-	
VIII-2	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet	-	
VIII-3	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité de la demande antérieure	-	
VIII-4	Déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	-	
VIII-5	Déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	-	
IX	Bordereau	Nombre de feuilles	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-1	Requête (y compris les feuilles pour déclaration)	4	-
IX-2	Description	13	-
IX-3	Revendications	4	-
IX-4	Abrégé	1	EZABST00.TXT
IX-5	Dessins	0	-
IX-7	TOTAL	22	

REQUETE PCT

ST 01037

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 17.12.2002 03:24:00 PM

	Eléments joints	Document(s) papier joint(s)	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-8	Feuille de calcul des taxes	✓	-
IX-11	Copie du pouvoir général	référence n° PG 8849	-
IX-13	Document(s) de priorité	Elément(s) VI-1	-
IX-17	Disquette PCT-EASY	-	Disquette
IX-19	Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé		
IX-20	Langue de dépôt de la demande internationale	français	
X-1	Signature du déposant, du mandataire ou du représentant commun		
X-1-1	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	LOBJOIS, Françoise	

RESERVE A L'OFFICE RECEPTEUR

10-1	Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale	
10-2	Dessins:	
10-2-1	Reçus	
10-2-2	non reçus	
10-3	Date effective de réception, rectifiées en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale:	
10-4	Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT	
10-5	Administration chargée de la recherche internationale	ISA/EP
10-6	Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche	

RESERVE AU BUREAU INTERNATIONAL

11-1	Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international	
------	--	--

PCT (ANNEXE - FEUILLE DE CALCUL DES TAXES)

ST 01037

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 17.12.2002 03:24:00 PM

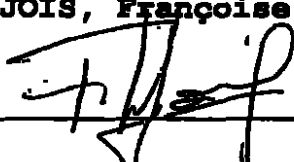
(Cette feuille ne fait pas partie de la demande internationale ni ne compte comme une feuille de celle-ci)

0	Réserve à l'office récepteur		
0-1	Demande internationale No.		
0-2	Timbre à date de l'office récepteur		
0-4	Formulaire - PCT/RO/101 (Annexe)		
0-4-1	Feuille de calcul des taxes PCT Préparé avec	PCT-EASY Version 2.92 (mis à jour 01.10.2002)	
0-9	Référence du dossier du déposant ou du mandataire	ST 01037	
2	Déposant	AVENTIS PHARMA S.A.	
12	Calcul des taxes prescrites	Montant total des taxes/multiplicateur	Montant total (EUR)
12-1	Taxe de transmission T	⇒	60
12-2-1	Taxe de recherche S	⇒	945
12-2-2	International search to be carried out by	EP	
12-3	Taxe internationale		
	Taxe de base (30 premières feuilles) b1	444	
12-4	Feuilles suivantes	0	
12-5	Montant additionnel (X)	10	
12-6	Montant total additionnel b2	0	
12-7	b1 + b2 = B	444	
12-8	Taxes de désignation		
	Nombre de désignations indiquées dans la demande internationale	94	
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5	
12-10	Montant de la taxe de désignation (X)	96	
12-11	Montant total des taxes de désignation D	480	
12-12	Réduction de taxe PCT-EASY R	-137	
12-13	Montant total de la taxe internationale (B+D-R) I	⇒	787
12-17	TOTAL DES TAXES DUES (T+S+H+P)	⇒	1 792
12-19	Mode de paiement	autorisation de débiter un compte de dépôt	
12-20	Instructions concernant le compte de dépôt L'office récepteur:	Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)	
12-20-1	Autorisation de débiter le total des taxes indiqué ci-dessus..	✓	
12-20-2	Autorisation de débiter tout montant manquant - ou de créditer de tout excédent - dans le paiement du total des taxes indiqué ci-dessus..	✓	

PCT (ANNEXE - FEUILLE DE CALCUL DES TAXES)

ST 01037

Original (pour PRESENTATION) - Imprimé le 17.12.2002 03:24:00 PM

12-20-3	Autorisation de débiter le montant de la taxe afférente à l'établissement du document de priorité.	✓
12-21	Compte de dépôt No.	126
12-22	Date	17 décembre 2002 (17.12.2002)
12-23	Nom et signature	LOBJOIS, Françoise 

MESSAGES DE VALIDATION ET REMARQUES

13-1-1	Remarques du déposant	DEPOT INDE : BLACK BOX
13-2-2	Messages de validation Etats	Vert? Il est possible d'effectuer davantage de désignations. Les Etats suivants n'ont pas été désignés: US. Prière de vérifier.
13-2-7	Messages de validation Bordereau	Vert? L'abrégé semble avoir plus de 150 mots, le déposant est rappelé que l'abrégé doit être aussi concis que l'exposé le permet (de préférence de 50 à 150 mots lorsqu'il est établi ou traduit en anglais)
		Vert? La demande internationale ne contient pas de dessins. Prière de vérifier.
13-2-8	Messages de validation Paiement	Vert? Prière de vérifier que vous avez bien un compte de dépôt auprès de l'office récepteur.
13-2-10	Messages de validation Annoter	Vert? Toutes les indications qui peuvent être faites dans le formulaire de requête sont expressément prévues par le logiciel. Prière de confirmer la validité d'indications supplémentaires.

FEUILLE D'INFORMATION PCT-EASY

(Réservé au déposant, NE PAS présenter cette feuille avec la demande internationale)

MESSAGES DE VALIDATION

Vert?	Etats Il est possible d'effectuer davantage de désignations. Les Etats suivants n'ont pas été désignés: US. Prière de vérifier.
Vert?	Bordereau L'abrégé semble avoir plus de 150 mots, le déposant est rappelé que l'abrégé doit être aussi concis que l'exposé le permet (de préférence de 50 à 150 mots lorsqu'il est établi ou traduit en anglais)
Vert?	La demande internationale ne contient pas de dessins. Prière de vérifier.
Vert?	Paiement Prière de vérifier que vous avez bien un compte de dépôt auprès de l'office récepteur.
Vert?	Annoter Toutes les indications qui peuvent être faites dans le formulaire de requête sont expressément prévues par le logiciel. Prière de confirmer la validité d'indications supplémentaires.

Avant de présenter la demande internationale, prière de soigneusement vérifier que :

- toutes les informations contenues dans l'imprimé du formulaire de requête sont exactes
- Le cadre n° X de la requête et point 12-23 de l'Annexe ont été signés.
- tous les éléments de la demande internationale indiqués dans les Cadres N°VIII et IX de la requête sont joints; et,
- La disquette contenant le fichier zip PCT-EASY de la demande internationale est incluse et est clairement étiquetée "PCT-EASY", mentionnant la référence du dossier du déposant ou du mandataire, ainsi que le nom du premier déposant.

ATTENTION

Veillez NE PAS modifier les indications sur le formulaire de requête imprimé. La demande internationale PCT-EASY correspondante a été sécurisée. Si vous constatez une erreur ou omission à ce stade de l'opération, ouvrez à nouveau le formulaire précédemment sauvegardé, effectuez les modifications et préparez pour soumettre à nouveau. Finalement, vous devez enregistrer à nouveau le formulaire ainsi sauvegardé et modifié sur une NOUVELLE disquette vierge. Le formulaire imprimé ainsi que la disquette précédemment créés doivent être détruits afin d'éviter qu'ils ne soient réexpédiés par erreur à l'Office récepteur.

- 77
- Composition pharmaceutique stable comprenant au moins un dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) dans laquelle Ar est un groupement aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué par
 - un ou plusieurs (C1-C4)alkyle, halogène, NO₂, CN, (C1-C4)alkoxy ou OH, éventuellement en association avec un autre principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), dans un système comprenant au plus 2 excipients principaux choisis parmi un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal, additionné éventuellement d'un second excipient de nature lipophile, stabilisant la formulation.

Les compositions pharmaceutiques comprenant des dérivés d'azétidine de formules (Ia) ou (Ib) sont particulièrement intéressantes du fait de la forte affinité de ces dérivés pour les récepteurs cannabinoïdes.



PATENTE DE INVENCIÓN

CERTIFICADO DE UTILIDAD - CERTIFICADO DE ADICIÓN

COPIA OFICIAL

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

Hecho en París , el 19 ENERO 2004

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

Fdo:

Martine PLANCHE

INSTITUTO
NACIONAL DE
LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

DOMICILIO
28 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS Cedex 08
Téléfono: 33 (0)1 53 04 53 04
Téléfax: 33 (0)1 53 04 48 23
www.inpi.fr



28 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone: 01 53 04 53 04 - Télécopie: 01 42 84 88 54

PATENTE DE INVENCIÓN
CERTIFICADO DE UTILIDAD



PETICIÓN DE CONCESIÓN 1/2

Importante es obligatorio rellenar la 2ª página

Este Impreso se ha de cumplimentar legítimamente con tinta negra

DB 540 W /190809

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS 21 DICIEMBRE 2001 LUGAR 75 INPI PARIS Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 0116638 FECHA DE PRESENTACIÓN OTORGADA POR EL INPI 21 DICIEMBRE 2001	NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets - K2/144 20 avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX
Sus referencias para este expediente: (optativo) ST 01037	

Confirmación de una presentación por fax ☐ N° otorgado por el INPI al fax

TIPO DE SOLICITUD	Marcar una de las 4 casillas siguientes
Solicitud de patente	☒
Solicitud de certificado de utilidad	☐
Solicitud divisional <i>Solicitud de patente inicial o solicitud de certificado de utilidad inicial</i>	☐ N° _____ Fecha ____/____/____ N° _____ Fecha ____/____/____
Transformación de una solicitud de patente europea <i>Solicitud de patente inicial</i>	☐ N° _____ Fecha ____/____/____

TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximo)
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS A BASE DE DERIVADOS DE AZETIDINA

DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA	País u organización Fecha ____/____/____ N° _____ País u organización Fecha ____/____/____ N° _____ País u organización Fecha ____/____/____ N° _____ ☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el Impreso "Continuación"
---	--

SOLICITANTE	☐ Si hay otros solicitantes, marcar la casilla y utilizar el Impreso "Continuación"		
Apellidos o denominación social	AVENTIS PHARMA SA.		
Nombre			
Forma de sociedad	Sociedad anónima		
N° SIREN	3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4		
CÓDIGO APE-NAF	. . .		
Dirección	Calle	20 avenue Raymond Aron	
	Código postal y ciudad	92160	ANTONY
País	FRANCIA		
Nacionalidad	Francesa		
N° de teléfono (optativo)	01 55 71 71 71		
N° de fax (optativo)	01 47 02 50 14		
Correo electrónico (optativo)	www.aventis.com		

1er depósito



PATENTE DE INVENCIÓN CERTIFICADA DE UTILIDAD

PETICIÓN DE CONCESIÓN 2/2

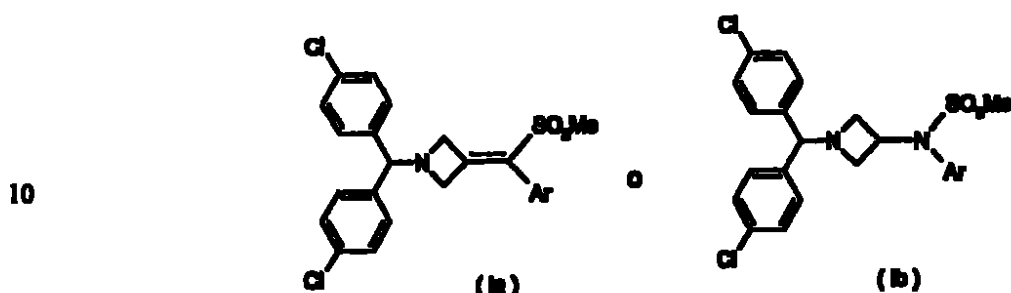
FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS 21 DICIEMBRE 2001			
LUGAR 75 INPI PARIS			
Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 0116638		OS 640 W /190600	
Sus referencias para este expediente: (<i>optativo</i>)		ST 01037	
☒ MANDATARIO			
Apellido		LOBJOIS	
Nombre		François	
Agencia o Sociedad		AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets	
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual		8850	
Dirección	Calle	20 Avenue Raymond Aron	
	Código postal y ciudad	92165	ANTONY CEDEX
Nº de teléfono (<i>optativo</i>)		01 55 71 71 14	
Nº de fax (<i>optativo</i>)		01 55 71 72 91	
Correo electrónico (<i>optativo</i>)		francoise.lobjois@aventis.com	
☒ INVENTOR (ES)			
Los inventores son los solicitantes		☐ Sí ☒ No En este caso proporcionar una designación de inventor(es) separada	
☒ INFORME DE BÚSQUEDA		Sólo para una solicitud de patente (que comprende división y transformación)	
Establecimiento inmediato o establecimiento diferido		☒ ☐	
Pago escalonado de la tasa		Pago en dos plazos, sólo para personas físicas ☐ Sí ☒ No	
☒ REDUCCIÓN DEL PORCENTAJE DE LAS TASAS		Sólo para personas físicas ☐ Requerido para la primera vez para esta invención (<i>adjuntar un aviso de no imposición</i>) ☐ Requerido anteriormente a esta presentación (<i>adjuntar una copia de la decisión de admisión para esta invención o indicar su referencia</i>):	
Si Vd. utiliza el Impreso «Continuación» indique el número de páginas adjuntas			
☒ FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y calidad del firmante) Antony, 21 de diciembre de 2001		VISADO DEL GOBIERNO GENERAL O DEL INPI Ilegible	
		Aventis Pharma S.A. Apoderado François LOBJOIS	

La Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que conciernen depositados en el INPI.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS A BASE DE DERIVADOS DE AZETIDINA

La presente invención se refiere a formulaciones estables de derivados de azetidina.

Los derivados de azetidina utilizados en las composiciones farmacéuticas según la invención pueden representarse por las fórmulas generales (Ia) o (Ib) siguientes:



15 en las que Ar es un grupo aromático o heteroaromático eventualmente sustituido por uno o varios alquilo(C1-C4), halógeno, NO₂, CN, alcoxi(C1-C4) u OH.

En la definición de los derivados de azetidina anteriores, se entiende especialmente por grupo aromático un grupo fenilo o naftilo, por grupo heteroaromático un grupo piridilo, furilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo u oxazolilo, y por halógeno flúor, cloro, bromo o yodo.

En las solicitudes de patentes WO 00/15609, WO 01/64633, WO 00664634 y WO 99/01451 se describen derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) así como sus aplicaciones. Especialmente, estos derivados de azetidina son particularmente interesantes por su afinidad por los receptores cannabinoides y particularmente los receptores del tipo CB1.

Desafortunadamente, los derivados de azetidina son productos muy poco hidrosolubles. Hasta el presente, se ha pretendido administrar los derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), especialmente por vía oral, en forma de comprimidos en formulaciones que comprenden entre otros celulosa, lactosa y otros excipientes. Sin embargo, tales formulaciones no son siempre suficientemente bien adaptadas en estos productos poco hidrosolubles por el hecho de una biodisponibilidad demasiado escasa.

Numerosos documentos describen sistemas propios para solubilizar y/o mejorar la biodisponibilidad de principios activos hidrófobos. Sin embargo, los sistemas experimentados se han revelado hasta ahora ineficaces para la preparación de

1er depósito

2

composiciones farmacéuticas que contengan los derivados de azetidina definidos antes, estables, biodisponibles y en las que el derivado de azetidina se solubilice en una concentración eficaz.

Especialmente, J. Pharm. Sciences, 89(8), 967 (2000) y Pharmaceutical
5 Technology Europe, pág. 20, Septiembre de 2000, mencionan la formulación de principios activos poco solubles en agua, en triglicéridos de cadenas medias. Sin embargo, los ensayos practicados con formulaciones a base de Miglyol®, han dado resultados insuficientes desde el punto de vista de su biodisponibilidad.

Por otra parte, la solicitud internacional WO 95/24893 describe composiciones
10 que comprenden un aceite digerible, un tensioactivo lipófilo y un tensioactivo hidrófilo destinados a la formulación de principios activos hidrófobos y a la mejora de su biodisponibilidad. Desgraciadamente, los anteriores derivados de azetidina se han mostrado demasiado poco biodisponibles en este tipo de formulación. Especialmente, la formulación de tales derivados de azetidina en un sistema
15 Miglyol®/Capryol®/Cremophor® se ha mostrado igualmente insuficiente in vivo desde el punto de vista farmacocinético.

Se ha encontrado ahora, y es lo que constituye el objeto de la presente invención, que se pueden preparar composiciones farmacéuticas estables química y físicamente, que comprenden un derivado de fórmula general (Ia) o (Ib), eventualmente en
20 asociación con otro principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), en un sistema que comprende como máximo 2 excipientes principales escogidos entre un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) y, en su caso, el principio activo que potencia los efectos del derivado de azetidina, y de
25 provocar la formación de un sistema coloidal, adicionado eventualmente con un segundo excipiente de naturaleza lipófila, que estabiliza la formulación.

Según la invención, las composiciones preferidas comprenden:

- ☐ al menos un principio activo de fórmula general (Ia) o (Ib),
- ☐ eventualmente otro principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de
30 azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib),
- ☐ un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y en su caso el principio activo que potencia

1er depósito

3

los efectos del derivado de azetidina y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal,

□eventualmente, un agente tensioactivo de carácter lipófilo que tiene un BHL inferior a 10, y que estabiliza la composición,

- 5 □ eventualmente, aditivos complementarios escogidos entre agentes estabilizantes, agentes de conservación, agentes que permiten adaptar la viscosidad o agentes que pueden modificar por ejemplo las propiedades organolépticas.

Según la invención, el agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) y en su caso el
10 principio activo que potencia los efectos del derivado de azetidina, y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal, puede escogerse entre agentes sólidos o semisólidos, que fundan a baja temperatura ($T^{\circ}\text{C} < 60^{\circ}\text{C}$), o entre agentes líquidos, cuyo BHL esté comprendido entre 10 y 20, tales como glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos saturados.

- 15 Se entiende que, en la definición anterior, los ácidos grasos saturados pueden contener de 6 a 18 átomos de carbono, y que dichos glicéridos de polietilenglicol (PEG) y de ácidos grasos saturados pueden ser de origen natural o sintético. A título de ejemplo, el agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo puede escogerse entre agentes como Labrasol® [macrogol-8 glicérido de caprilcaproilo], Gélucire®: Gélucire
20 44/14, Gélucire 50/13, [macrogol-32 glicérido de lauroilo (o estearoilo, palmitoilo)].

Según un modo preferido de la invención, la composición puede comprender igualmente un agente tensioactivo de carácter lipófilo que tenga un BHL inferior a 10, y que estabilice la composición. Este agente puede escogerse entre los agentes capaces de mejorar la solubilización del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y, si
25 es necesario, del principio activo asociado. Según la invención, este agente puede escogerse entre glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos, especialmente ácidos grasos insaturados, entre ésteres de polietilenglicol y de ácidos grasos, o entre ésteres de ácidos grasos y de sorbitol. Bien entendido que los anteriores ácidos grasos pueden contener de 6 a 18 átomos de carbono.

- 30 A título de ejemplo, el agente puede escogerse entre ácido oleico, entre los Labrafil® [macrogol-8 glicéridos de oleoilo (o linoleoilo)], por ejemplo Labrafil

1er depósito

4

M1944CS, Capryol90® (monocaprilato de polietilenglicol) o Span 20® (monolaurato de sorbitol). La presente lista se da a título no limitativo.

Entre los excipientes citados antes, son más particularmente preferidos especialmente Labrasol®, Gélucire® o la pareja Labrafil®/Labrasol®.

5 Se ha puesto en evidencia igualmente (pero no se ha publicado a la fecha de presentación de la presente solicitud) que, para ciertos tratamientos como por ejemplo la obesidad, puede ser ventajoso administrar derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) al mismo tiempo que sibutramina, que provoca un efecto sinérgico en la reducción del consumo alimentario.

10 La sibutramina y sus efectos se han descrito en las siguientes referencias: documento WO 90/061110; D.H. RYAN y col., Obesity Research, 3 (4), 553 (1995); H.C. JACKSON y col., British Journal of Pharmacology, 121, 1758 (1997); G. FANGHANEL y col., Inter. J. Obes., 24 (2), 144 (2000); G.A. BRAY y col., Obes. Res., 7(2), 189 (1999).

15 Por otra parte, para otros tratamientos tales como esquizofrenia o el tratamiento de trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson, puede ser ventajoso administrar los derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) al mismo tiempo que uno o varios agentes que activen la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro. Estas asociaciones permiten potenciar los efectos de una monoterapia dopaminérgica
20 (levodopa, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de enzimas) y permiten reducir los efectos secundarios, en particular las disquinesias.

Entre los agonistas dopaminérgicos, se pueden citar especialmente los productos siguientes: bromocriptina (Novartis), cabergolina (Pharmacia Corp.), adrogólido (Abbott Laboratories), BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co. Ltd.), Duodopa
25 (Neopharma), L-dopa, dopadosa (Neopharma), CHF1512 (Chiesi), NeuroCell-PD (Diacrin Inc.), PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn), ropinirola (GlaxoSmithKline Beecham), pramipexola (Boehringer Ingelheim), rotigotina (Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System), esferamina (Titan Pharmaceuticals), TV1203 (Teva Pharmaceutical) y uridina (Polifarma).

30 Se entiende que las composiciones que comprenden además un principio activo distinto del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) y capaz de potenciar sus

efectos, pueden contener un producto tal como se ha definido en los párrafos anteriores, y que dichas composiciones entran en el marco de la presente invención.

Según la invención, el principio activo de fórmula general (Ia) o (Ib) representa del 0,01 al 70% en peso de la composición total. Preferiblemente, representa del 0,05 al 50% en peso y más particularmente aún del 0,01 al 20% en peso de la composición total.

Se entiende que la posología puede variar según el grado o naturaleza de la afección a tratar. Así, la cantidad de producto activo en una composición según la invención se determinará de tal manera que pueda prescribirse una posología conveniente. Por este hecho, la cantidad del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) varía en función de su solubilidad en la mezcla e igualmente en función de la dosificación apropiada para el tratamiento de los pacientes.

En el hombre, las dosis diarias administradas por vía oral están comprendidas generalmente entre 0,1 y 100 mg de derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib). Se entiende que, para escoger la dosificación más apropiada, deben tenerse en cuenta el peso del enfermo, su estado de salud general, su edad y todos los factores que puedan influir en la eficacia del tratamiento. Preferiblemente, las composiciones se preparan de tal manera que una dosis unitaria contenga de 0,1 a 50 mg de producto activo.

Entre los derivados de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), son más particularmente preferidos los productos siguientes:

□ 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina)

□ N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida

□ N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida.

Se entiende que las composiciones según la invención que contienen estos productos son particularmente preferidas.

En la alternativa en que se introduce un segundo principio activo, las composiciones pueden comprender de 0,2 a 15 mg en caso de que el producto asociado sea sibutramina. No obstante, esta cantidad podrá eventualmente ser más baja y variar de 0,2 a 10 mg.

En caso de que el producto asociado sea L-dopa, las composiciones pueden comprender de 100 a 300 mg de este segundo principio activo, preferiblemente 250 mg.

1er depósito

6

El agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo, capaz de provocar la formación de un sistema coloidal, puede representar del 20 al 100% con respecto al peso total de los excipientes presentes en la composición, preferiblemente del 40 al 100% y más particularmente del 60 al 100%.

- 5 En su caso, cuando la composición contenga también un agente de naturaleza lipófila que tenga un BHL inferior a 10, la cantidad de este agente de BHL pequeño puede representar del 0,1 al 60% con relación al peso total de los excipientes presentes en la composición, y más particularmente del 1 al 40%.

- 10 Cuando la composición comprende además ciertos aditivos complementarios, estos últimos pueden ser agentes estabilizantes, agentes de conservación, agentes que permiten adaptar la viscosidad o agentes que puedan por ejemplo modificar las propiedades organolépticas.

- Los agentes estabilizantes pueden ser por ejemplo agentes antioxidantes escogidos especialmente entre α -tocoferol, palmitato de ascorbilo, BHT
15 (butilhidroxitolueno), BHA (butilhidroxianisol), galato de propilo o ácido maleico, por ejemplo;

Los agentes de conservación pueden escogerse a título de ejemplo entre metabisulfito sódico, propilenglicol, etanol o glicerina;

- Entre los agentes capaces de adaptar la viscosidad, pueden citarse por ejemplo
20 lecitinas, fosfolípidos, alginato de propilenglicol, alginato sódico o glicerina;

Los agentes capaces de modificar las propiedades organolépticas de la composición son, a título de ejemplo, ácido málico, ácido fumárico, glicerina, vainillina o mentol.

- 25 Cuando se utilizan tales aditivos, estos últimos pueden constituir del 0,001% al 5% en peso de la composición total.

- Según la invención, la composición farmacéutica puede obtenerse por mezcla en su caso de los excipientes principales (después de calentamiento si es necesario, en el caso de excipientes sólidos o semisólidos), después si es necesario mezcla con los aditivos complementarios, y posterior adición del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y en su caso del principio activo capaz de potenciar los efectos del
30 derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y mantenimiento después bajo agitación a fin de obtener una mezcla homogénea.

1er depósito

7

La realización de este procedimiento se describe posteriormente más en detalle en los ejemplos.

Las composiciones según la invención pueden presentarse en estado líquido, sólido o semipastoso.

5 Están particularmente adaptadas para una presentación en forma de cápsulas o cápsulas blandas, o en forma de solución bebible.

Las composiciones según la invención son particularmente interesantes por el hecho de su buena estabilidad tanto física como química y por la mejora de la biodisponibilidad que procuran en la administración oral de los derivados de azetidina
10 de fórmula general (Ia) o (Ib).

Son particularmente preferidas las composiciones que comprenden:

- ☐ al menos un principio activo de fórmula general (Ia) o (Ib),
- ☐ un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y capaz de provocar la formación de un
15 sistema coloidal,
- ☐ eventualmente, un agente tensioactivo de carácter lipófilo que tenga un BHL inferior a 10, y que estabiliza la composición,
- ☐ eventualmente, aditivos complementarios escogidos entre agentes estabilizantes, agentes de conservación, agentes que permiten adaptar la viscosidad o agentes que
20 pueden modificar por ejemplo las propiedades organolépticas.

Según otra alternativa de la invención, las composiciones preferidas tal como se han definido antes, que contienen al menos un principio activo de fórmula general (Ia) o (Ib), pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de un principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula
25 general (Ia) o (Ib).

Se entiende que los juegos de presentación que comprenden por una parte una composición preferida según la invención tal como se ha definido antes, y por otra parte una composición que comprende el principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), entran también en el marco de la
30 presente invención. Se entiende igualmente que los juegos de presentación pueden contener a título de composición capaz de potenciar los efectos del derivado de

1er depósito

8

azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), composiciones que comprenden sibutramina, o que comprenden un agente que activa la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, ilustran composiciones según la presente invención.

5 Ejemplo 1

Se prepara la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS, relación 60/40 (m/m), a temperatura ambiente (20°C), por agitación mecánica durante 15 minutos de 14,4 g de Labrasol y 9,6 g de Labrafil M1944CS en un vaso de boca ancha. Se observa una miscibilidad muy buena. Se introducen en otro vaso de boca ancha 200 mg de 1-[bis(4-
10 clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina, y se completan hasta 20 g por la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS 60/40, para obtener una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina. La mezcla de los tres constituyentes se mantiene bajo agitación mecánica (300 rpm) a temperatura ambiente durante 2 horas a
15 fin de obtener una disolución completa de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina. La solución obtenida se reparte por fracciones de 1 g en frascos de vidrio cerrados y conservados a 5°C.

Se demostró una estabilidad química y física satisfactoria durante 1 mes a 5°C.

Se observó una mejora de los parámetros farmacocinéticos de al menos un factor
20 de 2,5 en una comparación con una composición de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina en Miglyol 812®.

Ejemplo 2

Trabajando como anteriormente en el ejemplo 1, pero a partir de 16,8 g de Labrasol y 7,2 g de Labrafil M1944CS para fabricar la mezcla Labrasol/Labrafil
25 M1944CS en la relación 70/30 (m/m), se prepara una composición que contiene 200 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina completados hasta 20 g por la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS 70/30, para obtener una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina.

30 Se demostró una estabilidad química y física satisfactoria durante 1 mes a 5°C.

Esta composición se ensayó en un modelo in vitro, por comparación con la composición del ejemplo 1. Se incubaron 400 mg de la composición en 20 ml de medio

1er depósito

9

que simulaba el líquido gástrico (referencia USP). Después de una incubación de 2 horas a 37°C, se efectuó una dosificación de CLAE (cromatografía líquida de alta eficacia) tras filtrar en filtro de 2 µm, para determinar la estabilidad coloidal de las formulaciones.

- 5 El comportamiento de esta composición es equivalente al comportamiento de la composición del ejemplo 1.

Ejemplo 3

Trabajando como anteriormente en el ejemplo 1, pero a partir de 19,2 g de Labrasol y 4,8 g de Labrafil M1944CS para fabricar la mezcla Labrasol/Labrafil
10 M1944CS en la relación 80/20 (m/m), se prepara una composición que contiene 200 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina completados hasta 20 g por la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS 80/20, para obtener una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina.

- 15 Se demostró una estabilidad química y física satisfactoria durante 1 mes a 5°C.

Esta composición se ensayó en un modelo in vitro, por comparación con la composición del ejemplo 1. Se incubaron 400 mg de la composición en 20 ml de medio que simulaba el líquido gástrico (referencia USP). Después de una incubación de 2 horas a 37°C, se efectuó una dosificación de CLAE tras filtrar en filtro de 2 µm, para
20 determinar la estabilidad coloidal de las formulaciones.

El comportamiento de esta composición es equivalente al comportamiento de la composición del ejemplo 1.

Ejemplo 4

Trabajando como anteriormente en el ejemplo 1, pero a partir de 21,6 g de
25 Labrasol y 2,4 g de Labrafil M1944CS para fabricar la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS en la relación 90/10 (m/m), se prepara una composición que contiene 200 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina completados hasta 20 g por la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS 90/10, para obtener una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina.
30

Se demostró una estabilidad química y física satisfactoria durante 1 mes a 5°C.

1er depósito

10

Esta composición se ensayó en un modelo in vitro, por comparación con la composición del ejemplo 1. Se incubaron 400 mg de la composición en 20 ml de medio que simulaba el líquido gástrico (referencia USP). Después de una incubación de 2 horas a 37°C, se efectuó una dosificación de CLAE tras filtrar en filtro de 2 µm, para
5 determinar la estabilidad coloidal de las formulaciones.

El comportamiento de esta composición es equivalente al comportamiento de la composición del ejemplo 1.

Ejemplo 5

Trabajando como anteriormente en el ejemplo 1, pero a partir de 24 g de
10 Labrasol únicamente, se prepara una composición que contiene 200 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina completados hasta 20 g por Labrasol, para obtener una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina.

Se demostró una estabilidad química y física satisfactoria durante 1 mes a 5°C.

15 Esta composición se ensayó en un modelo in vitro, por comparación con la composición del ejemplo 1. Se incubaron 400 mg de la composición en 20 ml de medio que simulaba el líquido gástrico (referencia USP). Después de una incubación de 2 horas a 37°C, se efectuó una dosificación de CLAE tras filtrar en filtro de 2 µm, para determinar la estabilidad coloidal de las formulaciones.

20 El comportamiento de esta composición es equivalente al comportamiento de la composición del ejemplo 1.

Ejemplo 6

Trabajando como anteriormente en el ejemplo 1, pero a partir de 24 g de Gélucire 44/14 en sustitución de la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS. El Gélucire
25 44/14 se funde previamente a alrededor de 55°C. Se introducen en un vaso de boca ancha 200 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina, y se completan hasta 20 g con el Gélucire 44/14, para obtener una concentración final de 10 mg/g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina. La mezcla de los 2 constituyentes se
30 mantiene bajo agitación magnética (300 rpm) a 50-55°C durante 1 hora a fin de obtener una disolución completa de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina. La masa se reparte en cápsulas que se

1er depósito

11

guardan una noche en el congelador a -20°C . Se separa seguidamente la envoltura de las cápsulas de la masa sólida contenida en el interior con ayuda de una cuchilla. Las muestras se conservan en frascos de vidrio cerrados a 5°C .

Se demostró una estabilidad química satisfactoria durante 1 mes a 5°C .

5 Esta composición se ensayó en un modelo in vitro, por comparación con la composición del ejemplo 1. Se incubaron 400 mg de la composición en 20 ml de medio que simulaba el líquido gástrico (referencia USP). Después de una incubación de 2 horas a 37°C , se efectuó una dosificación de CLAE tras filtrar en filtro de $2\text{ }\mu\text{m}$, para determinar la estabilidad coloidal de las formulaciones.

10 El comportamiento de esta composición es equivalente al comportamiento de la composición del ejemplo 1.

Ejemplo 7

Se prepara una mezcla de Labrasol/Labrafil M1944CS, relación 60/40 (m/m), a temperatura ambiente (20°C), por agitación mecánica durante 15 minutos de 30 g de
15 Labrasol y 20 g de Labrafil M1944CS en un vaso de boca ancha. Se observa una miscibilidad muy buena. Se introducen 20 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina en una botella pequeña aforada de 10 ml. Después de haber completado hasta 10 ml con la cantidad necesaria de mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS, la mezcla de los 3 constituyentes se mantiene bajo
20 agitación magnética (500 rpm) a temperatura ambiente durante 2 horas a fin de obtener una disolución completa de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina. La solución obtenida se reparte por fracciones de 2,5 ml en frascos de vidrio cerrados y conservados a 5°C .

Esta formulación, con la concentración de 2 mg/ml de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-
25 3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]azetidina, se utilizó para realizar estudios de farmacocinética en el mono tras administrar por vía oral una dosis de 1 mg/kg. Para hacer esto, se diluyó esta solución a la décima parte en zumo de manzana para facilitar la administración al animal. La emulsión obtenida tras diluir es estable física y químicamente durante al menos una hora.

30 Ejemplo 8

Se prepara una mezcla de Labrasol/Labrafil M1944CS, relación 60/40 (m/m), a temperatura ambiente (20°C), por agitación magnética durante 15 minutos de 30 g de

- Labrasol y 20 g de Labrafil M1944CS en un vaso de boca ancha. Se observa una miscibilidad muy buena. Se introducen 20 mg de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida en una botella pequeña aforada de 10 ml. Después de haber completado hasta 10 ml con la cantidad necesaria de mezcla
- 5 Labrasol/Labrafil M1944CS, la mezcla de los 3 constituyentes se mantiene bajo agitación magnética (500 rpm) a temperatura ambiente durante 2 horas a fin de obtener una disolución completa de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida. La solución obtenida se reparte por fracciones de 2,5 ml en frascos de vidrio cerrados y conservados a 5°C.
- 10 Esta formulación, con la concentración de 2 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida, se utilizó para realizar estudios de farmacocinética en el mono tras administrar por vía oral una dosis de 1 mg/kg. Para hacer esto, se diluyó esta solución a la décima parte en zumo de manzana para facilitar la administración al animal. La emulsión obtenida tras diluir es
- 15 estable física y químicamente durante al menos una hora.

Ejemplo 9

- Se prepara una mezcla de Labrasol/Labrafil M1944CS, relación 60/40 (m/m), a temperatura ambiente (20°C), por agitación magnética durante 15 minutos de 30 g de Labrasol y 20 g de Labrafil M1944CS en un vaso de boca ancha. Se observa una
- 20 miscibilidad muy buena. Se introducen 10 mg de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida en una botella pequeña aforada de 10 ml. Después de haber completado hasta 10 ml con la cantidad necesaria de mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS, la mezcla de los 3 constituyentes se mantiene bajo agitación magnética (500 rpm) a temperatura ambiente durante 2 horas a fin de obtener una disolución completa
- 25 de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida. La solución obtenida se reparte por fracciones de 2,5 ml en frascos de vidrio cerrados y conservados a 5°C.

- Esta formulación, con la concentración de 1 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida, se utilizó para realizar
- 30 estudios de farmacología en la rata tras administrar por vía oral una dosis de 1 mg/kg.

Ejemplo 10

Trabajando como anteriormente en el ejemplo 9, pero a partir de 30 mg de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida completados hasta 10 ml con la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS, se prepara una solución de 3 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida.

Esta formulación con la concentración de 3 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida se utilizó para realizar estudios de farmacología en la rata tras administrar por vía oral una dosis de 3 mg/kg.

Ejemplo 11

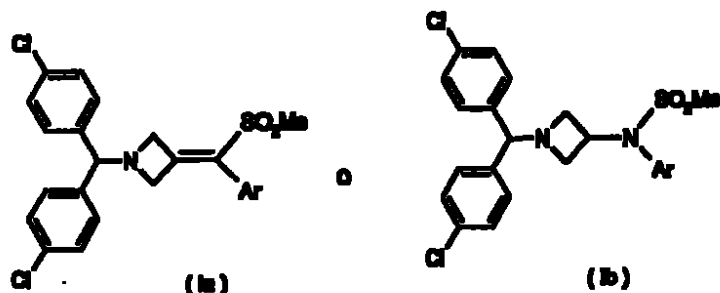
Trabajando como anteriormente en el ejemplo 9, pero a partir de 50 mg de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida completados hasta 5 ml con la mezcla Labrasol/Labrafil M1944CS, se prepara una solución de 10 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida.

Esta formulación con la concentración de 10 mg/ml de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida se utilizó para realizar estudios de farmacología en la rata tras administrar por vía oral una dosis de 10 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1ª. Una composición farmacéutica estable que comprende al menos un derivado de azetidina de fórmula general:

5



10

en las que Ar es un grupo aromático o heteroaromático eventualmente sustituido por uno o varios alquilo(C1-C4), halógeno, NO₂, CN, alcoxi(C1-C4) u OH, eventualmente en asociación con otro principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), en un sistema que comprende como máximo 2

15 excipientes principales escogidos entre un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) y, en su caso, el principio activo que potencia los efectos del derivado de azetidina, y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal, adicionado eventualmente con un segundo excipiente de naturaleza lipófila, que estabiliza la formulación.

20

2ª. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1ª, caracterizada por comprender:

☐ al menos un derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), según la reivindicación 1ª,

25 ☐ eventualmente otro principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib),

☐ un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), y en su caso el principio activo que potencia los efectos del derivado de azetidina y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal,

30 ☐ eventualmente, un agente tensioactivo de carácter lipófilo que tiene un BHL inferior a 10, y que estabiliza la composición,

□ eventualmente, aditivos complementarios escogidos entre agentes estabilizantes, agentes de conservación, agentes que permiten adaptar la viscosidad o agentes que pueden modificar por ejemplo las propiedades organolépticas.

3ª. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizada por comprender:

□ al menos un derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib), según la reivindicación 1ª,

□ un agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina según la reivindicación 1ª, y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal,

□ eventualmente, un agente tensioactivo de carácter lipófilo que tiene un BHL inferior a 10, y que estabiliza la composición,

□ eventualmente, aditivos complementarios escogidos entre agentes estabilizantes, agentes de conservación, agentes que permiten adaptar la viscosidad o agentes que pueden modificar por ejemplo las propiedades organolépticas.

4ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizada porque el grupo aromático del derivado de azetidina de fórmula (Ia) o (Ib) se escoge entre un grupo fenilo o naftilo.

5ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizada porque el grupo heteroaromático se escoge entre un grupo piridilo, furilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo u oxazolilo.

6ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizada porque el agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) y, en su caso, el principio activo que potencia los efectos del derivado de azetidina, y capaz de provocar la formación de un sistema coloidal, se escoge entre glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos saturados, cuyo BHL esté comprendido entre 10 y 20.

7ª. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6ª, caracterizada porque los glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos saturados son glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos saturados que contienen de 6 a 18 átomos de carbono.

8ª. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 6ª o 7ª, caracterizada porque los glicéridos pueden ser de origen natural o sintético.

9ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizada porque el excipiente de carácter lipófilo, que estabiliza la composición, se escoge entre glicéridos de polietilenglicol y de ácidos grasos insaturados, entre ésteres de polietilenglicol y de ácidos grasos o entre ésteres de ácidos grasos y de sorbitol, que
5 tienen un BHL inferior a 10.

10ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizada porque el sistema que comprende al menos 2 excipientes está constituido por Labrasol®, Gélucire® o la pareja Labrafil®/Labrasol®.

11ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 10ª,
10 caracterizada porque el principio activo derivado de azetidina, definido en la reivindicación 1ª, está presente a razón del 0,01 al 70% en peso de la composición total.

12ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 11ª, caracterizada porque el agente tensioactivo no iónico de carácter hidrófilo capaz de solubilizar el derivado de azetidina de la reivindicación 1ª, y capaz de provocar la
15 formación de un sistema coloidal, está presente a razón del 20 al 100% con relación al peso total de los excipientes en la composición.

13ª. Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1ª a 12ª, caracterizada porque, en su caso, el agente de carácter lipófilo, que estabiliza la formulación, está presente a razón del 0,1 al 60% con relación al peso total de los
20 excipientes en la composición.

14ª. Un procedimiento de preparación de una composición según una de las reivindicaciones 1ª a 13ª, caracterizado por preparar en su caso la mezcla de excipientes principales, tras calentamiento si es necesario, en el caso de excipientes sólidos o semisólidos, y después en su caso la mezcla con los aditivos complementarios, y añadir
25 después el derivado de azetidina definido según la reivindicación 1ª, y en su caso el principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina de fórmula general (Ia) o (Ib) definido en la reivindicación 1ª, y mantener después bajo agitación a fin de obtener una mezcla homogénea.

15ª. Un juego de presentación que contiene una composición según la
30 reivindicación 3ª y una composición que comprende un principio activo capaz de potenciar los efectos del derivado de azetidina definido en la reivindicación 1ª.

1er depósito

17

16ª. Un juego de presentación según la reivindicación 15ª, que contiene una composición según la reivindicación 3ª y una composición que comprende sibutramina.

17ª. Un juego de presentación según la reivindicación 15ª, que contiene una composición según la reivindicación 3ª y una composición que comprende un agente
5 que activa la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro.

recibido el 17/01/02



PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

INPI
N° 11235'02

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

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

DEPARTAMENTO DE PATENTES

28 bis, rue de Saint Pierrebourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone: 01 53 04 53 04 Télécopie: 01 42 93 58 30

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W 280899

Sus referencias para este expediente (optativo)		ST 01037	
N° DE REGISTRO NACIONAL		01 16638	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)			
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS A BASE DE DERIVADOS DE AZETIDINA.			
LA(S) SOLICITANTE(S):			
AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymon Aron 92160 ANTONY			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES): (Indicar arriba a la derecha «Página 1/1» si hay más de tres inventores, utilizando un formulario idéntico y numerando cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		COTÉ	
Nombre		Sophie	
Dirección	Calle	22 rue Pasteur	
	Código postal y ciudad	92160	ANTONY
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		BOBINEAU	
Nombre		Valérie	
Dirección	Calle	14 bis rue du Clos de Massy	
	Código postal y ciudad	92160	ANTONY
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		PERACCHIA	
Nombre		Maria-Teresa	
Dirección	Calle	18 rue Cuvier	
	Código postal y ciudad	75005	PARIS
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y calidad del firmante)		Aventis Pharma S.A. Apoderado	
Antony, 21 de diciembre de 2001		Françoise LOBJOIS	

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

50 48 99

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION /	()	(/)
MODELO DE UTILIDAD	()	(/)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(/)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(/)
- Descripción de la invención.	()	(/)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(/)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(/)
COMPLETA (/)	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: 

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA SA.

Oficio N°
07611

ASUNTO:	Radicación N°	04-56913
	Solicitud internacional	PCT/FR20025/04514
	Fecha inicio fase nacional	21/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

□ 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. (Art. 26-k) Decisión 486).

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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 07 de Ago. 2014