



**Industria y Comercio**

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

**PCT**  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

**06-1307**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVA COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE COMPRENDE

ANTI-SUPRINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/00, A61P 25/18, C07D 207/00

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

FOLIO 37.


**Industria y Comercio**
**SUPERINTENDENCIA**
**PETITORIO**
**SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**

Radicación : 85001207 00000000

Folios: 57

Fecha (ANI): 2006-01-06 16:46:22

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
**PCT**
**ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006-02-09**
**SOLICITUD DE:**
**1**
☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

**2**
**SOLICITANTE  
(71)**

 Nombre: **SANOFI-AVENTIS**  
 sociedad constituida y existente bajo las  
 leyes de Francia.

 Dirección: 174, avenue de France  
 Paris 75013  
 Francia

 Domicilio: Paris 75013  
 Francia

**IDENTIFICACIÓN**

 C.C. ☐

 NIT ☐

 C.E. ☐

 Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

**3**
**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**  
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35  
 Teléfono: 347 36 11  
 Fax: 211 86 50  
 E-mail: clientes@camyp.com.  
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

**IDENTIFICACIÓN**

 C.C. ☒

 NIT ☐

 C.E. ☐

 Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

 Número 438.019 T.P 31.929
**4**
**INVENTOR (ES)  
(72)**

 1. **Frédéric ANDRE**  
 8, allée madelaine  
 Verrières-Le-Buisson 91370  
 Francia

 3. **Michel Denni**  
 Résidence Les domaniales, 24,  
 rue Christophe Colomb  
 Morangis 91420  
 Francia

 5. **Jérôme MIGNONNEAU**  
 1, rue Jeanne de Laval  
 Saint-Clément-des-Levés 49350  
 Francia

 2. **Henri DA CRUZ**  
 321, rue Denis Papin  
 Le Mes-Sur-Saine 77350  
 Francia

 4. **Gareth LEWIS**  
 39, avenue de Paris  
 Dourdan 91410  
 Francia

 6. **Agnés RIBARDIERE**  
 8, rue André Neyts,  
 Fontenay-Aux-Roses 92280  
 Francia

**5**
**PCT (86)**

 Solicitud Internacional No. PCT/FR2004/001792

 Fecha: 8 de julio de 2004

 Publicación Internacional No. WO 2005/004860 A2

 Fecha: 20 de enero de 2005
**6**
**Título (54)**
**NUEVA COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE COMPRENDE  
AMILSUPRIDA**
**7**
**Clasificación Internacional (51)** A61K 31/40, A61P 25/18, C07D207/00
**8**
**Prioridad**

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

9 de julio de 2003

(31) Número de Solicitud

03/08409

9

Comprobante de pago No.: 06-261Fecha: 3 de enero de 2006

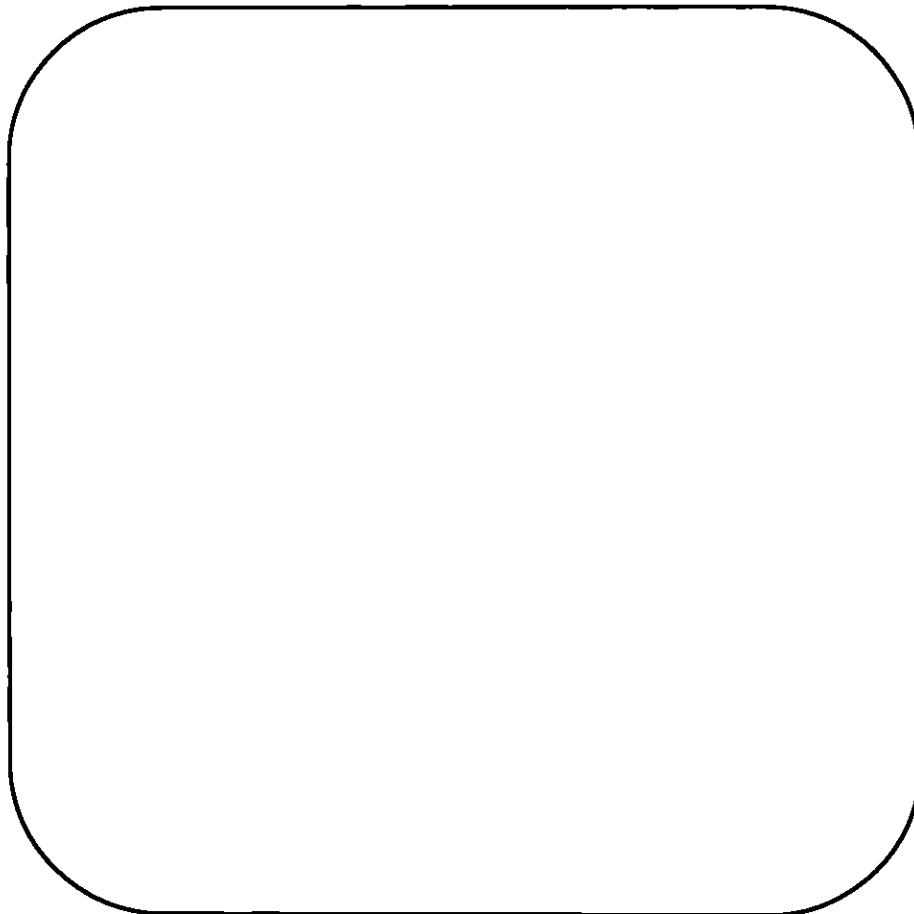
10

## Anex s:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/004860 A2**

**Descripción:**

**Páginas 16 en el idioma original**

**Páginas 16 en español**

**Reivindicaciones: Número (s) 30**

2. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES  
EN FASE INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

## REPRESENTACION Y PODER

## REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

**SANOPI-AVENTIS**

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

**F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent**

**application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and**

por el presente nombremos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, al primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confirimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mí (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at each time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the obtaining, maintenance, cancellation, renewal, transfer, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the protection of the above rights: b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative and judicial cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the tutela or writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y Firmado hoy: Given and signed this

en/In

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification  
matérielle de la signature  
de M. Markus Jacobi  
apposée ci-dessous.

AROUSILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par M. KORNIG

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

5. - à Paris

le 21 JUIN 2006

6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

7. - Sous le N° 81902/2006

8. - Le 21 Juin 2006

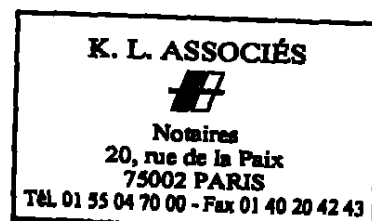
9. - Sceau



NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL  
QUE ME VIENDO A LA VISTA

03 ENE. 2006  
ROHALLA GARCIA BAUTISTA  
NOTARIA (E)

# CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE).



Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :  
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations  
Brevets Europe  
De la société sanofi-aventis,  
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français  
que la société est sis 174 avenue de France, 75013 PARIS, France  
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents  
correspondants et les certifie.

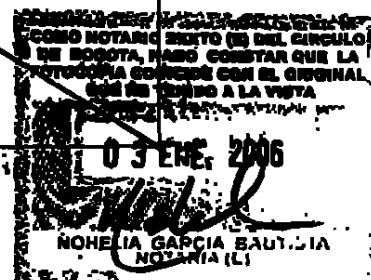
Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire  
(signature - cachet)



| APOSTILLE                                 |                 |
|-------------------------------------------|-----------------|
| (Convention de La Haye du 5 octobre 1961) |                 |
| 1. Pays :                                 |                 |
| 2. Le présent acte public                 |                 |
| 3. a été signé par                        |                 |
| 4. agissant en qualité de                 |                 |
| est revêtu du sceau/cachet de/du          |                 |
| 5. à                                      | Attesté         |
| 6. le                                     |                 |
| 7. par                                    |                 |
| 8. N°                                     |                 |
| 9. Sceau/cachet :                         | 10. Signature : |



**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française  
Le présent acte public

2. - a été signé par *M<sup>r</sup> KORNIG*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *Ac. en Et. v. d. E.*

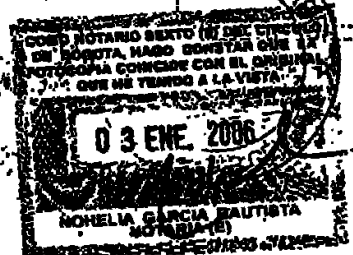
**ATTESTE**

5. - à Paris ..... le **21 JUIN 2005**

7. - Par le Procureur G<sup>ral</sup> près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *71.903*

9. - Sceau ..... Le. *[Signature]*



7

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de Maria Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

### LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVÉNTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)  
Dr. Markus Jacobi  
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma ilegible)  
J.L. ASSOCIES  
Notarios  
20, rue de la Paix  
75002 PARIS

Sello del Notario

### CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

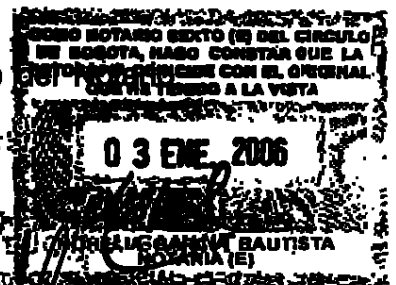
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario  
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT  
TRADUCCION OFICIAL  
RESOLUCION No. 1448 BIS  
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

RESOLUCION No. 1448 BIS  
5 DE SEP. 2005  
del Ministerio de Justicia



(Ilegible)  
 Alain Koenig  
 NOTARIO  
 20, rue de la Paix, París

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

1. País: República Francesa  
 El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

**Certifica**

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

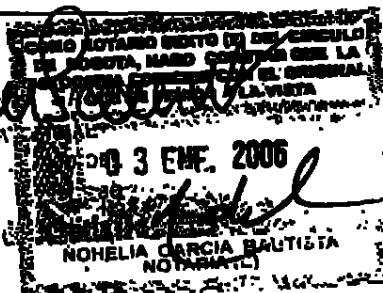
10- Firma: (Ilegible)

**ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.**

Traductora : Maria Eugenia Sanint  
 Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT  
 "TRADUCTORA OFICIAL"  
 RESOLUCIÓN No. 171 DE 85  
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN  
 RESOLUCIÓN  
 DE CC.  
 del Ministerio de Justicia



NOTARIA SEXTA  
PAULO MENDEZ  
ESCALON  
Notario Bruno Escalante

**NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

2005 JUL 12 P 1:28

**1400**  
**JEFE DE LEGALIZACIONES**  
**SANTAFE DE BOGOTA D.C.**

**MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES**

1149243

4412  
*John Smith*  
 CUYA FIRMA APARECE EN EL  
 DOCUMENTO DESEMPEÑA  
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SIENTO (E) DEL CIRCULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL  
QUE ME TRUENO A LA VISTA

03.FNE. 2006

NOHELYA GARCIA BAUTISTA  
NOTARIA (E)

(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  
20 janvier 2005 (20.01.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2005/004860 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

A61K 31/40

(74) Mandataire : WEBER, Mathieu; Sanofi-Aventis, 174,  
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2004/001792

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 8 juillet 2004 (08.07.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

03/08409 9 juillet 2003 (09.07.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,  
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ANDRE,  
Frédéric [FR/FR]; 6, allée Madeleine, FR-91370 Ver-  
rières-Le-Buisson (FR). DA CRUZ, Henri [FR/FR];  
321, rue Denis Papin, F-77350 Le Mee-Sur-Seine (FR).  
DENNI, Michel [FR/FR]; Résidence Les Domaniales,  
24, rue Christophe Colomb, F-91420 Morangis (FR).  
LEWIS, Gareth [GB/FR]; 39, avenue de Paris, F-91410  
Dourdan (FR). MIGNONNEAU, Jérôme [FR/FR]; 1, rue  
Jeanne de Laval, F-49350 Saint-Clément-des-Levées (FR).  
RIBARDIERE, Agnès [FR/FR]; 8, rue André Neyts,  
F-92260 Fontenay-Aux-Roses (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

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

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

(54) Title: NOVEL SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AMISULPRIDE

(54) Titre : NOUVELLE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE COMPRENANT DE L'AMISULPRIDE

(57) Abstract: The invention relates to a novel solid pharmaceutical composition for oral administration of the active ingredient amisulpride, characterized in that it comprises at least one encased amisulpride particle and at least one pharmaceutically acceptable excipient which is adapted for orodispersible administration of the composition. The novel composition can, more particularly, be provided in the form an orodispersible amisulpride tablet.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à une nouvelle composition pharmaceutique solide pour administration par voie orale du principe actif amisulpride, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une particule d'amisulpride enrobée et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition. Cette nouvelle composition peut en particulier se présenter sous la forme d'un comprimé orodispersible d'amisulpride.

WO 2005/004860 A2

## NOUVELLE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE COMPRENANT DE L'AMISULPRIDE

La présente invention se rapporte à une nouvelle composition pharmaceutique solide comprenant de l'amisulpride, cette composition étant sous forme orodispersible.

5 L'amisulpride ou 4-amino-N-[(1-éthyl-2-pyrrolidin-yl)méthyl]-5-(éthylsulfonyl)-2-méthoxybenzamide, ses isomères et certains de leurs dérivés sont décrits en particulier dans le fascicule publié du brevet américain US-4,401,822 de Thominet et al.

L'amisulpride est un antipsychotique atypique utilisé dans le traitement des psychoses, plus particulièrement dans le traitement des schizophrénies paranoïdes et  
10 productives, des psychoses délirantes aiguës, ainsi que dans le traitement des états déficitaires des schizophrénies, des évolutions psychotiques résiduelles et des états d'inhibition avec ralentissement. L'amisulpride est également utilisé dans le traitement de symptômes négatifs primaires prédominants. L'amisulpride est également utile dans le traitement de la dysthymie.

15 L'amisulpride est connu pour être administré par voie orale, généralement sous forme de comprimés dosés à 100, 200 ou 400 mg chacun (Vidal, édition 2003, monographie Solian® aux pages 1736 et 1738).

Les doses quotidiennes en amisulpride administrées par voie orale sont toutefois souvent élevées et peuvent aller jusqu'à 1200 mg/jour lors des épisodes psychotiques  
20 aigus.

Les patients traités par l'amisulpride doivent ainsi absorber plusieurs comprimés quotidiennement.

Or, certains de ces patients, en raison même de leur état pathologique, peuvent rencontrer des difficultés, voire montrer une réticence marquée à absorber régulièrement  
25 un nombre élevé de comprimés et donc à observer correctement leur prescription.

On a alors cherché à mettre au point de nouvelles formes orales d'amisulpride.

Il a tout d'abord été envisagé de développer des comprimés comprenant une dose plus forte d'amisulpride, par exemple des doses supérieures à 600 mg. Toutefois, de tels comprimés se sont avérés présenter une taille trop importante pour être  
30 facilement avalés par les patients. Des études ont montré qu'une gamme de comprimés dosés à 100 mg, 200 mg et 400 mg d'amisulpride restait la plus appropriée.

Il a ensuite été envisagé de prolonger et/ou d'intensifier l'absorption gastro-intestinale de l'amisulpride en vue, notamment, de diminuer le nombre de prises quotidiennes de comprimés d'amisulpride, tout en maintenant, voire en améliorant,  
35 l'efficacité thérapeutique de ce principe actif. On peut en particulier citer WO 00/51563 qui décrit une composition comprenant une association d'un benzamide (notamment

l'amisulpride) et d'un promoteur d'absorption (notamment un inhibiteur de la P-glycoprotéine), cette association étant destinée à améliorer l'absorption intestinale du benzamide, c'est-à-dire à augmenter la fraction de benzamide franchissant la barrière intestinale (page 1, lignes 21-23), et ainsi à pouvoir réduire les doses administrées pour une dose efficace donnée et réduire le nombre de prises quotidiennes (page 2, lignes 23-26).

Toutefois, quel que soit le nombre de prise, on a constaté que le problème principal pour le principe actif amisulpride consiste à pouvoir assurer la bonne prise des comprimés par les patients.

10 Ce problème d'observance est en effet tout à fait crucial, compte tenu des pathologies spécifiques à traiter, en particulier chez les patients les plus réticents nécessitant l'intervention d'une aide extérieure pour assurer la bonne qualité de la prise, c'est à dire la déglutition effective du comprimé d'amisulpride.

15 En effet, on a constaté que les patients réticents ont tendance à vouloir simuler la prise du comprimé d'amisulpride, notamment en avalant l'eau qu'on leur présente tout en maintenant le comprimé caché dans leur cavité buccale, pour s'en débarrasser ultérieurement en le recrachant.

Or, tout particulièrement en milieu hospitalier, on ne peut consacrer qu'un temps limité par patient pour cette aide extérieure, ce qui rend plus facile ce type de simulation  
20 constituant donc un réel problème pour la santé du patient.

Un autre problème lié à ce principe actif amisulpride réside en son amertume très importante.

Afin de pouvoir quantifier le degré d'importance de cette amertume, un panel de 6 personnes a permis de constater que l'amertume de l'amisulpride est détectée avec un  
25 comprimé contenant 1 mg d'amisulpride libérable dans la bouche. Cette amertume devient inacceptable quand le comprimé contient 8 mg d'amisulpride libérable dans la bouche.

On mesure ainsi le degré d'intérêt d'une administration d'amisulpride à des doses de 100 à 400 mg par voie orale, qui permettrait d'éviter toute simulation sans présenter  
30 toutefois une sensation d'amertume en bouche rédhibitoire à toute déglutition, afin d'obtenir une amélioration réelle de l'observance en particulier chez les patients les plus réticents.

Ce problème d'observance doit toutefois également être pris en compte chez les patients les moins réticents que les thérapeutes sont parvenus à stabiliser après souvent  
35 plusieurs mois d'un traitement correctement suivi.

En effet, il est admis par les thérapeutes des patients déjà traités par

l'amisulpride, en particulier des patients schizophrènes, qu'un simple changement d'apparence ou des modalités de prise du médicament peut entraîner une déstabilisation dangereuse de ces patients.

Enfin, il est également admis par les thérapeutes que tout changement dans la composition pharmaceutique pour un principe actif comme amisulpride devrait de préférence permettre de conserver, outre l'apparence du médicament, la pharmacocinétique avantageusement procurée par les comprimés déjà utilisés par les patients afin de prévenir toute déstabilisation. Or, on a pu constater que le principe actif amisulpride, lorsqu'il doit être administré par voie orale, présente une biodisponibilité limitée (de l'ordre de 48 %) qui peut être attribuée à une absorption partielle de ce principe actif au niveau gastro-intestinal. Ainsi, certaines modifications du profil de libération pourraient entraîner un passage insuffisant au niveau cérébral.

On a maintenant trouvé de manière tout à fait inattendue et surprenante une nouvelle composition pharmaceutique solide destinée à l'administration par voie orale d'amisulpride, permettant de résoudre les problèmes spécifiques de ce principe actif.

Cette nouvelle composition constitue en particulier une réelle amélioration de la prise en charge de tous les patients concernés, dans la mesure où elle permet d'améliorer de manière significative l'observance par les patients les plus réticents tout en restant utilisable par les patients les moins réticents.

La présente invention se rapporte ainsi à une nouvelle composition pharmaceutique solide pour administration par voie orale du principe actif amisulpride, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une particule d'amisulpride enrobée et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition.

Par « administration orodispersible », on entend selon la présente invention une administration orale par délitement rapide de la composition solide (notamment un comprimé) dans la bouche, de préférence en moins de 30 secondes, sans nécessité de mastication ni d'apport d'eau pour avaler la composition délitée, la composition devant pouvoir être avalée de préférence en moins de 90 secondes après la mise en bouche.

Par « administration orodispersible », on entend ainsi en particulier selon la présente invention une administration orale par délitement buccal de la composition solide avant d'être avalée par le patient, par opposition à une administration orale « classique » c'est-à-dire une administration orale où le patient avale une composition solide non délitée (notamment un comprimé classique) avant le début d'un délitement éventuel par exemple dans l'estomac. L'homme du métier comprend ainsi en particulier que l'enveloppe d'une gélule classique ou encore un sachet ne peuvent être considérés

comme un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une telle administration orodispersible.

Par « amisulpride », on entend selon la présente invention le (R,S)-amisulpride, c'est à dire le mélange racémique (par exemple celui fabriqué par la société Finorga),  
5 présent dans la forme pharmaceutique distribuée par la société SANOFI-SYNTHELABO sous la dénomination SOLIAN®, un isomère levogyre ou dextrogyre de l'amisulpride, un dérivé de l'amisulpride ou de l'un de ses isomères levogyre et dextrogyre, ce dérivé étant choisi parmi un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, un sel d'ammonium quaternaire ou un oxyde, de l'amisulpride ou de l'un de ses isomères  
10 levogyre et dextrogyre, ou un mélange de ceux-ci.

Par « particule d'amisulpride », on entend selon la présente invention une particule comprenant de l'amisulpride, cette particule pouvant être sous forme sphérique ou sphéroïdale, parfaite ou non, ou sous toute autre forme de particule connue de l'homme du métier, telle qu'obtenue par un procédé de granulation (granulation humide,  
15 granulation avec un liant fusible, granulation par montage avec des poudres et/ou des liquides, par rotogranulation et granulation par extrusion-sphéronisation), un procédé de fluidisation, un procédé d'atomisation, un procédé de prilling ou par un procédé de cristallisation d'amisulpride. L'homme du métier comprend ainsi que cette particule d'amisulpride peut ne comprendre que de l'amisulpride, notamment lorsqu'elle est  
20 obtenue par un procédé de cristallisation, ou peut comprendre en outre au moins un agent résultant de la mise en œuvre du procédé de formation de cette particule d'amisulpride, notamment un excipient de sphéronisation lorsque cette particule d'amisulpride est obtenue par un procédé de granulation, comme décrit ci-après.

La composition solide selon l'invention peut bien entendu comprendre plus d'une  
25 particule d'amisulpride enrobée, sous forme d'un mélange avec ledit au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition.

La particule d'amisulpride enrobée est de préférence constituée d'une particule d'amisulpride, telle que définie ci-dessus, présentant à sa surface un enrobage choisi  
30 dans le groupe constitué par les enrobages lipidiques et les enrobages polymères.

Les procédés d'enrobages lipidiques et polymères pouvant être utilisés pour l'enrobage de particules d'amisulpride sont bien connus de l'homme du métier.

L'enrobage lipidique, également connu sous la dénomination « enrobage hot-melt » est un procédé d'enrobage à chaud d'une particule par pulvérisation sur cette  
35 demière d'une matière d'enrobage thermofusible, par exemple une huile ou une cire. Il peut être mis en œuvre de façon avantageuse dans un appareil à lit d'air fluidisé

notamment de type GPCG1 tel que commercialisé par la société Glatt.

L'enrobage polymère, réalisé de manière connue avec des véhicules aqueux ou organiques, est un procédé d'enrobage d'une particule par pulvérisation sur cette dernière d'une solution ou d'une dispersion aqueuse ou organique d'un polymère et d'additifs connus tels qu'un plastifiant, notamment l'acide stéarique, le triéthyl citrate et/ou le dibutyl sebacate, et/ou un anti-adhérent tel que le talc, un dérivé de silice, tel que le Syloid® (gel de silice), ou le stéarate de magnésium. L'étape d'enrobage peut être suivie d'une étape de maturation permettant l'évaporation des solvants résiduels et l'achèvement de la formation du film d'enrobage. Ce procédé d'enrobage polymère peut être mis en œuvre dans un appareil à lit d'air fluidisé.

Lorsque la particule d'amisulpride comprend un enrobage lipidique, cet enrobage lipidique comprend de préférence une matière lipidique choisie dans le groupe constitué par :

- les mono-, di- et triglycérides d'acides gras formés de chaînes ayant de 6 à 32 atomes de carbone, de préférence saturées, tels que le monostéarate de glycérol, le distéarate de glycérol, l'huile de coton hydrogénée, l'huile de palme hydrogénée, l'huile de soja hydrogénée, l'huile de ricin hydrogénée et plus généralement les huiles végétales hydrogénées. L'huile de ricin hydrogénée, connue sous la dénomination glyceryl-tri-(12-hydroxystearate) (RN CAS 8001-78-3), est particulièrement préférée, telle que celle commercialisée sous la dénomination CUTINA HR® ;
- les monoesters et diesters de polyglycérols, tels que le monostéarate de diglycérol, le monostéarate de triglycérol, le dipalmitate d'hexaglycérol, et le distéarate de décaglycérol ;
- les monoesters et diesters de polyéthylène glycol, en particulier les mélanges de ces derniers avec des mono-, di- et triglycérides, tels que ceux commercialisés sous les dénominations respectives « Gelucire 50/13® » et « Gelucire 50/02® » par la société Gattefossé. On peut plus particulièrement utiliser un mélange de « Gelucire 50/13 » et de « Gelucire 50/02® » ;
- les esters de propylène glycol, tels que le monostéarate de propylène glycol ;
- les esters d'acides gras de sucrose, formés de chaînes ayant de 6 à 32 atomes de carbone, tels que le monostéarate de sucrose, le monopalmitate de sucrose ;
- les acides gras et les alcools gras, formés de chaînes ayant de 6 à 32 atomes de carbone, tels que l'acide stéarique, l'alcool cétylique ou l'alcool stéarylique ;
- les cires végétales, les cires animales, les cires de pétrole, les cires synthétiques, telles que la cire de jojoba, la cire de carnauba, le beurre de cacao, la cire d'abeille,

la lanoline, la cire de paraffine,  
et les mélanges de ceux-ci.

Lorsque la particule d'amisulpride comprend un enrobage polymère, ce dernier comprend de préférence un polymère choisi dans le groupe constitué par les polymères  
5 cellulosiques, les polymères acryliques, les polymères vinyliques, les polymères carboxyvinyliques, et les mélanges de ceux-ci.

Lorsque l'enrobage polymère comprend un polymère cellulosique, ce dernier peut être avantageusement choisi dans le groupe constitué par l'éthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la  
10 carboxyméthylcellulose, et les mélanges de ceux-ci. On peut utiliser en particulier de l'éthylcellulose en dispersion aqueuse, telle que celle commercialisée sous la dénomination Aquacoat® par la société FMC BioPolymer.

De préférence, l'enrobage polymère comprend un polymère acrylique choisi dans le groupe constitué par les polymères acryliques, les polymères méthacryliques, les  
15 copolymères ammonio-méthacrylates (notamment les Eudragit® RL et RS), les polyacrylates (notamment l'Eudragit® NE), les polyméthacrylates (notamment l'Eudragit® E), et les mélanges de ceux-ci.

La particule d'amisulpride enrobée présente dans la composition selon l'invention peut également avantageusement être obtenue par un procédé comprenant au moins  
20 une étape de microencapsulation de particule d'amisulpride. La microencapsulation peut être obtenue par des procédés bien connus de l'homme du métier, notamment par coacervation (séparation de phase).

Bien entendu, la composition selon l'invention peut comprendre un mélange de différentes particules d'amisulpride enrobées choisies parmi celles pouvant être  
25 obtenues par microencapsulation, par enrobage lipidique et/ou par enrobage polymère, comme décrit ci-dessus.

La particule d'amisulpride enrobée présente dans la composition solide selon l'invention présente de préférence une taille comprise entre environ 21 µm et environ 1000 µm, en particulier une taille comprise entre environ 31 µm et environ 800 µm et plus  
30 particulièrement une taille comprise entre environ 91 µm et environ 550 µm.

La proportion d'enrobage dans une particule d'amisulpride enrobée est de préférence comprise entre environ 1 et environ 50 % en poids, plus particulièrement entre environ 7 et environ 35 % en poids, par rapport au poids total de particule d'amisulpride enrobée.

35 La proportion d'amisulpride dans une particule d'amisulpride enrobée est de

préférence comprise entre environ 40 et environ 99 % en poids, par rapport au poids total de particule d'amisulpride enrobée.

Ces proportions respectives d'enrobage et d'amisulpride peuvent être en particulier chacune déterminée par l'homme du métier compte tenu des conditions du procédé de préparation de la particule d'amisulpride enrobée, comme illustré dans les exemples ci-après.

La particule d'amisulpride enrobée présente dans la composition solide selon l'invention est constituée d'une particule d'amisulpride présentant de préférence une taille comprise entre environ 20 µm et environ 700 µm, en particulier une taille comprise entre environ 30 µm et environ 600 µm et plus particulièrement une taille comprise entre environ 90 µm et environ 500 µm, tel que mesuré par tamisage à l'issue du procédé de préparation de la particule d'amisulpride.

La particule d'amisulpride utilisée pour la composition selon l'invention, telle que déjà définie ci-dessus, peut être préparée selon des méthodes connues de l'homme du métier, en particulier par granulation ou par cristallisation.

La granulation peut ainsi être en particulier une granulation humide, une granulation avec un liant fusible, une granulation par montage avec des poudres et/ou des liquides, une rotogranulation ou une granulation par extrusion-sphéronisation. Ces principales voies de granulation reposent sur les principes suivants : agglomération ou montage par pulvérisation de poudre ou de liquide.

Pour la préparation des particules d'amisulpride de la composition solide selon l'invention, on préfère utiliser un procédé de granulation humide ou un procédé de granulation par extrusion-sphéronisation.

Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, la particule d'amisulpride est un sphéroïde comprenant de l'amisulpride, obtenu par granulation.

Le sphéroïde d'amisulpride comprend ainsi de préférence en outre au moins un excipient de sphéronisation choisi dans le groupe constitué par les agents liants, les agents diluants, les tensioactifs, et les mélanges de ceux-ci.

Parmi les agents liants préférés pour la granulation de l'amisulpride, on peut citer la povidone (ou polyvinylpyrrolidone; PVP), en particulier pour une granulation humide, telle que la povidone K30, les polymères celluloseux, en particulier pour une granulation par extrusion-sphéronisation, tels que l'hydroxypropylcellulose commercialisée sous la dénomination Klucel JF® par la société Aqualon, les gommes, les polymères acryliques, les polyéthylène glycols (PEG), la gélatine et les matières lipidiques. Parmi les agents diluants préférés, en particulier pour une granulation par extrusion-sphéronisation, on peut citer la cellulose microcristalline telle que celle

commercialisée sous la dénomination Avicel PH101 par la société FMC BioPolymer. Parmi les tensioactifs connus de l'homme du métier pour leur utilisation en granulation, en particulier par extrusion-sphéronisation, on peut citer le laurylsulfate de sodium.

Selon un autre mode de réalisation de la présente invention, la particule d'amisulpride est susceptible d'être obtenue par un procédé comprenant au moins une étape de cristallisation d'amisulpride, telle que la cristallisation sphérique.

Compte tenu de ce qui précède, l'homme du métier comprend que l'enrobage de la particule d'amisulpride enrobée tel que décrit ci-dessus permet avantageusement de masquer le goût de l'amisulpride, en particulier son amertume. En d'autres termes, selon l'invention, ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée est constituée d'une particule d'amisulpride présentant à sa surface un enrobage pour masquer le goût de l'amisulpride.

De préférence, un tel enrobage n'a pas d'effet significatif sur la libération immédiate de l'amisulpride, c'est à dire que la cinétique de libération *in vivo* du principe actif (amisulpride) n'est pas substantiellement modifiée avec la composition selon l'invention par rapport à celle des compositions pharmaceutiques à libération immédiate d'amisulpride déjà utilisées par les patients. En d'autres termes, selon l'invention, de préférence, ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée est constituée d'une particule d'amisulpride présentant à sa surface un enrobage pour masquer le goût de l'amisulpride sans substantiellement modifier la libération de l'amisulpride.

Ainsi, de préférence, la composition selon l'invention est une composition à libération immédiate d'amisulpride.

Par « composition à libération immédiate d'amisulpride », on entend selon l'invention une composition permettant une dissolution *in vitro* d'au moins 80 % en poids d'amisulpride en moins de 30 minutes dans un tampon aqueux à 0,1 M d'acide chlorhydrique à 37°C, avec un appareil de dissolution à palette (agitation à 100 tours/minute), conformément au test de dissolution *in vitro* décrit dans la Pharmacopée européenne section 4.4.

L'excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition solide selon l'invention (ci-après également « excipient pour administration orodispersible ») est de préférence choisi dans le groupe constitué par les agents désintégrants, les agents de salivation, les agents diluants à propriétés liantes, et les mélanges de ceux-ci.

Parmi les agents désintégrants, on peut citer en particulier la crospovidone (ou polyvinylpyrrolidone réticulée), la croscarmellose (ou carboxyméthylcellulose sodique réticulée), les amidons et leurs dérivés tels que les amidons modifiés pré-gélatinisés et le

carboxyméthylamidon, les dérivés d'hydroxypropylcellulose faiblement substitués, l'acide alginique et ses sels, et les mélanges de ceux-ci.

Parmi les agents de salivation, on peut citer en particulier l'acide citrique et les sels d'acide citrique, tel que l'acide citrique anhydre granulé.

5 Parmi les agents diluants à propriétés liantes, on peut citer en particulier les polyols, plus particulièrement le mannitol, le sorbitol, le lactitol, le xylitol, l'érythritol et dérivés, le maltitol, et les mélanges de ceux-ci, notamment le xylitol/sorbitol coatomisé.

L'excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition est de préférence présent selon une proportion  
10 comprise entre environ 2 et environ 90 % en poids, plus particulièrement une proportion comprise entre environ 3 et environ 85 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Plus particulièrement, les proportions respectives d'agent désintégrant, d'agent de salivation et d'agent diluant à propriétés liantes pouvant constituer l'excipient  
15 pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition selon l'invention sont, de préférence :

- d'environ 2 à environ 50 % en poids (de préférence d'environ 2 à environ 20 % en poids ) d'agent désintégrant ;
  - d'environ 1 à environ 15 % en poids (de préférence d'environ 1 à environ 5 %  
20 en poids) d'agent de salivation ; et/ou
  - d'environ 1 à environ 90 % en poids d'agent diluant à propriétés liantes,
- par rapport au poids total de la composition solide selon l'invention.

De manière avantageuse, la composition solide selon l'invention peut en outre comprendre, avec ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée et ledit au moins  
25 un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition, au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté au masquage de goût (ci-après également « excipient pour masquage de goût »), tels que ceux connus de l'homme du métier.

De préférence, cet excipient pharmaceutiquement acceptable adapté au  
30 masquage de goût est choisi dans le groupe constitué par les arômes naturels, les arômes de synthèse, les édulcorants de synthèse, et les mélanges de ceux-ci. De manière avantageuse, on peut utiliser un édulcorant de synthèse sous forme de poudre ou granulé, notamment de l'aspartame.

La proportion d'excipient pharmaceutiquement acceptable adapté au masquage  
35 de goût est de préférence comprise entre environ 0,1 et environ 6 % en poids, plus particulièrement entre environ 1 et environ 5 % en poids, par rapport au poids total de la

composition.

Enfin, la composition solide selon l'invention peut en outre comprendre de manière avantageuse au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable tels que ceux connus de l'homme du métier pour la préparation par compression, la conservation  
5 et/ou l'administration de formes solides pharmaceutiques (ci-après « excipient pour forme solide »), telles que des comprimés ou des pastilles.

Cet excipient pour forme solide est en particulier choisi dans le groupe constitué par les agents diluants, les agents lubrifiants, les agents d'écoulement, les agents mouillants, les agents colorants, les agents modificateurs de pH, les agents liants, et les  
10 mélanges de ceux-ci.

Plus particulièrement, parmi les agents diluants préférés, on peut citer la cellulose microcristalline, telle que celle commercialisée sous la dénomination Avicel PH105, la lactose tel que celui commercialisé sous la dénomination Ludipress® et/ou la glycine telle que la Glycine BN 500®. Le Ludipress® est un excipient pour compression directe,  
15 mélange de lactose (93%), de PVP (3,5%) et de PVP réticulée (3,5%). Parmi les agents lubrifiants préférés, on peut citer le stéarate de magnésium. Enfin, parmi les agents d'écoulement préférés, on peut citer la silice colloïdale telle que celle commercialisée sous la dénomination Aerosil® par la société Degussa. Parmi les agents liants préférés, on peut citer le polyéthylène glycol, la povidone (ou polyvinylpyrrolidone ; PVP), les  
20 polymères celluloseux tels que l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) ou l'hydroxypropylcellulose (HPC), l'éthylcellulose, les polymères acryliques tels que ceux commercialisés sous la dénomination d'Eudragit®, les huiles végétales, les gommes, la gélatine.

Comme déjà défini ci-dessus, l'amisulpride compris dans la composition  
25 pharmaceutique selon l'invention est choisi dans le groupe constitué par le (R,S)-amisulpride, les isomères levogyre et dextrogyre de l'amisulpride, les dérivés de l'amisulpride ou de l'un de ses isomères levogyre et dextrogyre, ces dérivés étant choisis parmi les sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, les sels d'ammonium quaternaire et les oxydes, de l'amisulpride ou de l'un de ses isomères  
30 levogyre et dextrogyre, et les mélanges de ceux-ci.

De préférence, l'amisulpride compris dans la composition pharmaceutique selon l'invention est le (R,S)-amisulpride.

L'amisulpride est présent dans la composition selon une proportion comprise entre environ 5 et environ 80 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

35 De préférence, la composition solide selon l'invention comprend, par rapport au

poids total de la composition :

- environ 10 à environ 40 % en poids de (R,S)-amisulpride sous forme d'au moins une particule d'amisulpride enrobée;
- environ 3 à environ 85 % en poids d'excipient pour administration orodispersible;
- environ 1 à environ 5 % en poids d'excipient pour masquage de goût ;
- environ 1 à environ 86 % en poids d'excipient pour forme solide.

La composition solide selon l'invention est de préférence sous la forme d'un comprimé.

Ainsi, selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, la composition pharmaceutique solide selon l'invention pour administration par voie orale du principe actif amisulpride est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une particule d'amisulpride enrobée, au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition, au moins excipient pour forme solide, comme défini ci-dessus, et en ce qu'elle se présente sous la forme d'un comprimé.

La composition solide selon l'invention est de préférence sous la forme d'un comprimé orodispersible comprenant de l'amisulpride selon un dosage compris entre 50 et 800 mg, en particulier entre 100 et 400 mg. Plus particulièrement, ce comprimé orodispersible peut comprendre de l'amisulpride selon un dosage de 100 mg, 200 mg ou 400 mg.

On peut préparer de tels comprimés d'amisulpride orodispersibles par compression directe, par exemple sur une machine rotative type SVIAC PR12, avec de préférence une force de compression inférieure à 600 daN pour un poinçon 16mm.

La présente composition présente ainsi plus particulièrement l'avantage d'une apparence conservée d'une forme solide classique, notamment celle d'un comprimé, pouvant, si certains patients le désirent, être pris avec un peu d'eau.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer la présente invention et ne peuvent donc en aucun cas être interprétés comme pouvant en limiter la portée.

#### Exemple 1 : sphéroïdes d'amisulpride obtenus par granulation humide

On prépare des particules d'amisulpride, sous forme de sphéroïdes d'amisulpride, par granulation humide à partir des composants suivants (tableau 1) :

Tableau 1

| Composants                | Pourcentage en poids |
|---------------------------|----------------------|
| Amisulpride <sup>1</sup>  | 90                   |
| Povidone K30 <sup>2</sup> | 10                   |
| Isopropanol               | q.s.p. granulation   |

<sup>1</sup> (R,S)-amisulpride fabriqué par la société Finorga

<sup>2</sup> Kollidon® commercialisée par BASF

5 On opère de la manière suivante, dans un mélangeur granulateur sècheur (MGS) Zanchetta Roto P50. On mélange d'abord l'amisulpride avec la povidone K30 (liant). Le mélange obtenu est ensuite soumis aux étapes successives suivantes : mouillage avec de l'isopropanol, granulation, sphéronisation et séchage pour éliminer le solvant.

10 Les sphéroïdes d'amisulpride ainsi obtenus sont calibrés dans une tamiseuse, à une taille comprise entre 125 µm et 500 µm.

On constate un rendement supérieur à 75 % pour ces sphéroïdes d'amisulpride de taille comprise entre 125 µm et 500 µm (le rendement se calcule en effectuant le rapport de la masse des sphéroïdes calibrés à la somme des masses de départ d'amisulpride et des excipients).

15

**Exemple 2 : sphéroïdes d'amisulpride obtenus par extrusion-sphéronisation**

On prépare des sphéroïdes d'amisulpride, sous forme de sphéroïdes d'amisulpride, par extrusion-sphéronisation à partir des composants suivants (tableau 2) :

20

Tableau 2

| Composants                              | Pourcentage en poids |
|-----------------------------------------|----------------------|
| Amisulpride <sup>1</sup>                | 70                   |
| Hydroxypropyl cellulose <sup>2</sup>    | 1                    |
| Cellulose microcristalline <sup>3</sup> | 28,5                 |
| Laurylsulfate de sodium                 | 0,5                  |
| Eau purifiée                            | q.s.p. granulation   |

<sup>1</sup> (R,S)-amisulpride fabriqué par Finorga

<sup>2</sup> Klucel JF® commercialisée par Hercules

<sup>3</sup> Avicel PH101 commercialisée par FMC Biopolymer

On opère de la manière suivante. Dans un mélangeur granulateur Diosna, on

mélange l'amisulpride avec la cellulose microcristalline l'eau purifiée, l'hydroxypropyl cellulose et le laurylsulfate de sodium. Le mélange obtenu est ensuite soumis à une granulation selon les étapes suivantes : extrusion dans un extrudeur Fuji Paudal TDG110, sphéronisation dans un sphéroniseur Fuji Paudal Q400 et séchage en étuve  
5 pour éliminer l'eau. Les sphéroïdes d'amisulpride ainsi obtenus sont calibrés entre 125 et 500  $\mu\text{m}$  sur tamis.

On constate un rendement supérieur à 95% pour les sphéroïdes d'amisulpride de taille comprise entre 125  $\mu\text{m}$  et 500  $\mu\text{m}$

10

### **Exemple 3 : sphéroïdes d'amisulpride enrobés par de l'huile de ricin hydrogénée**

On prépare des particules d'amisulpride enrobées, sous forme de sphéroïdes enrobés par de l'huile de ricin hydrogénée (CUTINA HR® commercialisée par Sidobre Sinnova) à partir de 1500 g de sphéroïdes d'amisulpride préparés selon l'exemple 1.  
15 L'enrobage théorique représente 16,7 % en poids, par rapport au poids des sphéroïdes enrobés.

Les conditions opératoires sont les suivantes, dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt de type GPCG1, de configuration top spray :

- durée totale : 40 min ;
- 20 - débit d'air : 105  $\text{Nm}^3/\text{h}$  ;
- température d'air d'atomisation : 124°C ;
- pression de pulvérisation : 2 bars.

Le rendement opératoire est supérieur à 95 %. On constate sur des photographies de coupes des sphéroïdes d'amisulpride avant et après enrobage que la  
25 couche d'enrobage est homogène et très fine (environ 20  $\mu\text{m}$  d'épaisseur).

Un test gustatif permet de constater que cet enrobage masque l'amertume de l'amisulpride.

### **Exemple 4 : sphéroïdes d'amisulpride enrobés par du Gelucire®**

On prépare des particules d'amisulpride enrobées, sous forme de sphéroïdes enrobés par un mélange de monoester et diesters de polyéthylène glycol avec des mono-, di- et triglycérides (Gelucire 50/02 ® commercialisé par Gattefossé), à partir de 1000 g de sphéroïdes d'amisulpride préparés selon l'exemple 1. L'enrobage théorique  
35 représente 16,67 % en poids, par rapport au poids des sphéroïdes enrobés.

Les conditions opératoires sont les suivantes, dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt de type GPCG1, de configuration top spray :

- durée : 40 min ;
- débit d'air : 105 Nm<sup>3</sup>/h ;
- 5 - température d'air d'atomisation : 65 °C
- Pression de pulvérisation : 2 bars

Le rendement opératoire est supérieur à 95%.

Un test gustatif permet de constater que cet enrobage masque l'amertume de l'amisulpride.

10

**Exemple 5 : sphéroïdes d'amisulpride enrobés par de l'éthylcellulose**

On prépare des particules d'amisulpride enrobées, sous forme de sphéroïdes d'amisulpride enrobés par une solution à 23,40 % de matière sèche soit 16,54 % d'éthylcellulose à partir de 700 g de sphéroïdes d'amisulpride préparés selon l'exemple

15

1. L'éthylcellulose est utilisée sous forme d'une dispersion aqueuse contenant

- de l'hydroxypropylcellulose (HPMC),
- de l'Aquacoat® (commercialisée par FMC BioPolymer) , et
- du Syloid® .

20

On pulvérise cette dispersion sur les sphéroïdes d'amisulpride, dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt de type GPCG1, de configuration Wüster.

Le film d'enrobage a la composition suivante (tableau 3) :

**Tableau 3**

| Composants          | % en poids de matière sèche |
|---------------------|-----------------------------|
| Aquacoat®           | 78,52                       |
| dont éthylcellulose | 70,67                       |
| HPMC                | 15,73                       |
| Syloid®             | 5,75                        |
| Total :             | 100 %                       |

25

Un test gustatif permet de constater que l'amertume de l'amisulpride est masquée avec 22,14 % en poids de cet enrobage (dont 15,64 % d'éthylcellulose), par rapport au poids des sphéroïdes d'amisulpride enrobés.

**Exemple 6 : sphéroïdes d'amisulpride enrobés par un polymère acrylique**

On prépare des particules d'amisulpride enrobées, sous forme de sphéroïdes d'amisulpride enrobés par une solution à 23 % de matière sèche soit 15,75 % d'Eudragit E commercialisé par RÖHM & HAAS, à partir de 1000 g de sphéroïdes d'amisulpride 5 préparés selon l'exemple 1.

Le polymère Eudragit E® est utilisé sous forme d'une dispersion aqueuse contenant du stéarate de magnésium, du lauryl sulfate de sodium et du dibutyl sébacate.

- La dispersion est pulvérisée sur les sphéroïdes d'amisulpride dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt de type GPCG1 de configuration Würster.

10 Le film d'enrobage a la composition suivante (tableau 4) :

**Tableau 4**

| Composants               | % en poids de matière sèche d'enrobage |
|--------------------------|----------------------------------------|
| Eudragit E®              | 68,5                                   |
| Lauryl sulfate de sodium | 4,5                                    |
| Stéarate de magnésium    | 17                                     |
| Dibutyl sébacate         | 10                                     |
| Total :                  | 100 %                                  |

Un test gustatif permet de constater que l'amertume de l'amisulpride est masquée avec 14,5 % en poids de cet enrobage (dont 10,25 % de polymère Eudragit E®), par rapport au poids des sphéroïdes d'amisulpride enrobés

15

**Exemple 7 : comprimé orodispersible d'amisulpride**

Dans cet exemple, les particules d'amisulpride enrobées sont les sphéroïdes d'amisulpride enrobés préparés à l'exemple 5.

20 On prépare des comprimés orodispersibles d'amisulpride par compression directe, après mélange des composants, sur une machine rotative type SVIAC PR12 avec un poinçon 16mm et une force de compression inférieure à 600 daN, ces comprimés ayant ainsi la composition suivante (tableau 5) :

25

**Tableau 5**

| Composants                                      | Masse (mg) |
|-------------------------------------------------|------------|
| Sphéroïdes d'amisulpride enrobés<br>(exemple 5) | 460        |
| Glycine <sup>1</sup>                            | 322        |
| Lactose / PVP / PVP réticulée <sup>2</sup>      | 276        |
| Crospovidone <sup>3</sup>                       | 23         |
| Aspartame                                       | 11,5       |
| Acide citrique                                  | 34,5       |
| Stéarate de magnésium                           | 5,75       |
| Silice colloïdale                               | 5,75       |
| Arômes                                          | 11,5       |
| Total :                                         | 1150 mg    |

<sup>1</sup> Glycine BN 500

5

<sup>2</sup> Ludipress ®<sup>3</sup> Kollidon CL ®

### **REVENDICATIONS**

1. Composition pharmaceutique solide pour administration par voie orale du principe actif amisulpride, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une particule d'amisulpride enrobée et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté  
5 à une administration orodispersible de la composition.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée est constituée d'une particule d'amisulpride présentant à sa surface un enrobage choisi dans le groupe constitué par les enrobages lipidiques et les enrobages polymères.

10 3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit enrobage est un enrobage lipidique comprenant une matière lipidique choisie dans le groupe constitué par les mono-, di- et triglycérides d'acides gras, les monoesters et diesters de polyglycérols, les monoesters et diesters de polyéthylène glycol, les esters de propylène glycol, les esters d'acides gras de sucrose, les acides gras et les alcools gras, les cires  
15 végétales, les cires animales, les cires de pétrole, les cires synthétiques, et les mélanges de ceux-ci.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que ladite matière lipidique est choisie dans le groupe constitué par l'huile de ricin hydrogénée, les mélanges de mono-, di- et triglycérides d'acides gras avec des monoesters et diesters  
20 de polyéthylène glycol, et les mélanges de ceux-ci.

5. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit enrobage est un enrobage polymère comprenant un polymère choisi dans le groupe constitué par les polymères cellulosiques, les polymères acryliques, les polymères vinyliques, les polymères carboxyvinyliques, et les mélanges de ceux-ci.

25 6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit enrobage polymère comprend un polymère cellulosique choisi dans le groupe constitué par l'éthylcellulose, l'hydroxyethylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, et les mélanges de ceux-ci.

7. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit enrobage  
30 polymère comprend un polymère acrylique choisi dans le groupe constitué par les polymères acryliques, les polymères méthacryliques, les copolymères amonio-méthacrylates, les polyacrylates, les polyméthacrylates, et les mélanges de ceux-ci.

8. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée est susceptible d'être obtenue par un procédé  
35 comprenant au moins une étape de microencapsulation de particule d'amisulpride.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes,

caractérisée en ce que ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée présente une taille comprise entre environ 21  $\mu\text{m}$  et environ 1000  $\mu\text{m}$ .

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée est  
5 constituée d'une particule d'amisulpride présentant à sa surface un enrobage, la proportion d'enrobage étant comprise entre environ 1 et environ 50 % en poids, par rapport au poids total de particule d'amisulpride enrobée.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée comprend  
10 une proportion d'amisulpride comprise entre environ 40 et environ 99 % en poids, par rapport au poids total de particule d'amisulpride enrobée.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée est constituée d'une particule d'amisulpride présentant à sa surface un enrobage, la particule  
15 d'amisulpride présentant une taille comprise entre environ 20  $\mu\text{m}$  et environ 700  $\mu\text{m}$ .

13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée est constituée d'une particule d'amisulpride présentant à sa surface un enrobage, la particule d'amisulpride étant un sphéroïde d'amisulpride comprenant en outre au moins  
20 un excipient de sphéronisation choisi dans le groupe constitué par les agents liants, les agents diluants, les tensioactifs, et les mélanges de ceux-ci.

14. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit au moins un excipient de sphéronisation est choisi dans le groupe constitué par la povidone, l'hydroxypropylcellulose, la cellulose microcristalline, le laurylsulfate de sodium, et les  
25 mélanges de ceux-ci.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée est constituée d'une particule d'amisulpride présentant à sa surface un enrobage, la particule d'amisulpride étant susceptible d'être obtenue par un procédé comprenant au moins une étape de  
30 cristallisation d'amisulpride.

16. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition est choisi dans le groupe constitué par agents désintégrants, les agents de salivation, les agents diluants à  
35 propriétés liantes, et les mélanges de ceux-ci.

17. Composition selon la revendication 16, caractérisée en ce que ledit au moins

un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition est choisi dans le groupe constitué par la crospovidone, la croscarmellose, les amidons et leurs dérivés, les dérivés d'hydroxypropylcellulose faiblement substitués, l'acide alginique et ses sels, l'acide citrique et ses sels, les polyols, et les mélanges de ceux-ci.

18. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition est présent selon une proportion comprise entre environ 2 et environ 90 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

19. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre, avec ladite au moins une particule d'amisulpride enrobée et ledit au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration orodispersible de la composition, au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté au masquage de goût.

20. Composition selon la revendication 19, caractérisée en ce que ledit au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté au masquage de goût est choisi dans le groupe constitué par les arômes naturels, les arômes de synthèse, les édulcorants de synthèse, et les mélanges de ceux-ci.

21. Composition selon la revendication 19 ou 20, caractérisée en ce que ledit au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable adapté au masquage de goût est présent selon une proportion comprise entre environ 0,1 et environ 6 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

22. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un excipient pour forme solide choisi dans le groupe constitué par les agents diluants, les agents lubrifiants, les agents d'écoulement, les agents mouillants, les agents colorants, les agents modificateurs de pH, les agents liants, et les mélanges de ceux-ci.

23. Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que ledit au moins un excipient pour forme solide est choisi dans le groupe constitué par la cellulose microcristalline, la lactose, la glycine, le stéarate de magnésium, la silice colloïdale, le polyéthylène glycol, la polyvinylpyrrolidone, les polymères cellulosiques, les polymères acryliques, les huiles végétales, les gommes, la gélatine, et les mélanges de ceux-ci.

24. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'amisulpride est choisi dans le groupe constitué par le (R,S)-amisulpride, les isomères levogyre et dextrogyre de l'amisulpride, les dérivés de

l'amisulpride ou de l'un de ses isomères levogyre et dextrogyre, ces dérivés étant choisis parmi les sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, les sels d'ammonium quaternaire et les oxydes, de l'amisulpride ou de l'un de ses isomères levogyre et dextrogyre, et les mélanges de ceux-ci.

5        25. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'amisulpride est le (R,S)-amisulpride.

26. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'amisulpride est présent selon une proportion comprise entre environ 5 et environ 80% en poids, par rapport au poids total de la composition.

10       27. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend, par rapport au poids total de la composition :

- environ 10 à environ 40 % en poids de (R,S)-amisulpride sous forme d'au moins une particule d'amisulpride enrobée;
- environ 3 à environ 85% en poids d'excipient pour administration orodispersible;
- environ 1 à environ 5 % en poids d'excipient pour masquage de goût ;
- environ 1 à environ 86 % en poids d'excipient pour forme solide.

15       28. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'un comprimé orodispersible.

20       29. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'un comprimé orodispersible comprenant de l'amisulpride selon un dosage compris entre 50 et 800 mg.

30. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est à libération immédiate d'amisulpride.

25

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN  
MATERIA DE PATENTES (PCT)(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina Internacional(43) Fecha de publicación internacional  
20 Enero 2005 (20.01.2005)

PCT

(10) Número de publicación  
internacional

WO 2005/004860 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:

A61K/3140

(74) Agente: WEBER, Mathieu; Sanofi-Aventis, 174,  
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/FR2004/001792

(51) Estados designados (a menos que se indique otra  
cosa, para todo tipo de protección nacional  
disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM,  
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de presentación internacional:

8 Julio 2004 (08.07.2004)

(25) Idioma de la presentación:

Francés

(26) Idioma de la publicación:

Francés

(30) Datos de prioridad:

03/08409 9 Julio 2003 (09.07.2003) FR

(71) Solicitante (para todos los estados designados  
excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS, [FR/FR];  
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).(54) Estados designados (a menos que se indique otra  
cosa, para todo tipo de protección regional  
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,  
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para Estados  
Unidos): ANDRE, Frédéric [FR/FR]; 8, allée  
Madeleine, FR-91370 Verrières-Le-Buisson (FR).  
DA CRUZ, Henri [FR/FR]; 321, rue Denis Papin, F-  
77350 La Mes-Sur-Seine (FR). DENIN, Michel  
[FR/FR]; Résidence Les Domaines, 24, rue  
Christophe Colomb, F-91420 Moreangy (FR).  
LEWIS, Gareth [GB/FR]; 39, avenue de Paris, F-  
91410 Dourdan (FR). MIGNONNEAU, Jérôme  
[FR/FR]; 1, rue Jeanne de Laval, F-49350 Saint-  
Clément-des-Levés (FR). RIBARDIERE, Agnès  
[FR/FR]; 8, rue André Neyta, F-92280 Fontenay-  
Aux-Roses (FR).

Publicada:

— Sin informe de búsqueda internacional, se volverá a  
publicar después de la recepción de este informe.Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace  
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas"  
que aparecen al comienzo de cada índice regular del  
Boletín PCT.

(54) Título: NUEVA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE AMISULPRIDA.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica sólida para  
administración por vía oral del principio activo amisulprida, caracterizada por que comprende al menos una  
partícula de amisulprida recubierta y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una  
administración orodispersable de la composición. Esta nueva composición puede en particular presentarse  
en forma de un comprimido orodispersable de amisulprida

## NUEVA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE AMISULPRIDA

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica sólida que comprende amisulprida, estando esta composición en forma orodispersable.

5 La amisulprida o 4-amino-N-[(1-etil-2-pirrolidin-1l)metil]-5-(etilsulfonil)-2-metoxibenzamida, sus isómeros y algunos de sus derivados se describen en particular en el fascículo publicado de la patente americana US-4.401.822 de Thominet et al.

La amisulprida es un antipsicótico atípico utilizado en el tratamiento de la psicosis, más particularmente en el tratamiento de las esquizofrenias paranoides y  
10 productivas, psicosis delirantes agudas, así como en el tratamiento de estados deficitarios de esquizofrenias, evoluciones psicóticas residuales y estados de inhibición con ralentización. La amisulprida se utiliza igualmente en el tratamiento de síntomas negativos primarios predominantes. La amisulprida es igualmente útil en el tratamiento de la distimia.

15 La amisulprida es conocida por administrarse por vía oral, generalmente en forma de comprimidos dosificados a 100, 200 o 400 mg cada uno (Vidal, edición 2003, monografía Solian® en las páginas 1736 y 1738).

Las dosis diarias de amisulprida administradas vía oral se elevan a menudo sin embargo y pueden ir hasta 1200 mg/día durante los episodios psicóticos agudos.

20 Los pacientes tratados con amisulprida deben así tomar varios comprimidos diariamente.

Ahora bien, algunos de estos pacientes, debido a su estado patológico, pueden encontrar dificultades, véase mostrar una reticencia marcada a tomar regularmente un número elevado de comprimidos y por tanto a observar correctamente su prescripción.

25 Se ha buscado entonces la puesta a punto de nuevas formas orales de amisulprida.

Se ha considerado en primer lugar el desarrollo de comprimidos que comprenden una dosis más fuerte de amisulprida, por ejemplo dosis superiores a 600 mg. Sin embargo, tales comprimidos se ha comprobado que presentan un tamaño demasiado  
30 importante para ser fácilmente tragados por los pacientes. Estudios han mostrado que una gama de comprimidos dosificados a 100 mg, 200 mg y 400 mg de amisulprida era la más apropiada.

A continuación se ha considerado prolongar y/o intensificar la absorción gastrointestinal de la amisulprida con vistas a, especialmente, disminuir el número de tomas  
35 diarias de comprimidos de amisulprida, manteniendo, incluso mejorando, la eficacia terapéutica de este principio activo. Se puede citar en particular el documento de patente

WO 00/51563 que describe una composición que comprende una asociación de una benzamida (especialmente amisulprida) y un promotor de absorción (especialmente un inhibidor de la P-glicoproteína), estando destinada esta asociación a mejorar la absorción intestinal de la benzamida, es decir, a aumentar la fracción de benzamida que  
5 franquea la barrera intestinal (página 1, líneas 21-23), y así a poder reducir las dosis administradas para una dosis eficaz dada y reducir el número de tomas diarias (página 2, líneas 23-26).

Sin embargo, cualquiera que sea el número de tomas, se ha constatado que el problema principal para el principio activo consiste en poder asegurar la correcta toma  
10 de los comprimidos por los pacientes.

Este problema de observancia es en efecto crucial, teniendo en cuenta las patologías específicas que se han de tratar, en particular en los pacientes más reticentes que necesitan la intervención de una ayuda exterior para asegurar la buena calidad de la toma, es decir, la deglución eficaz del comprimido de amisulprida.

15 En efecto, se ha constatado que los pacientes reticentes tienen tendencia a querer simular la toma del comprimido de amisulprida, especialmente tragando el agua que se les presenta, manteniendo el comprimido escondido en su cavidad bucal, para posteriormente deshacerse de él escupiéndolo.

Ahora bien, más especialmente en el medio hospitalario, no se puede consagrar  
20 más que un tiempo limitado por paciente para esta ayuda exterior, lo que hace más fácil que este tipo de simulación constituya por tanto un problema real para la salud del paciente.

Otro problema asociado a este principio activo amisulprida reside en su amargor muy importante.

25 Con el fin de poder cuantificar el grado de importancia de este amargor, una muestra de 8 personas ha permitido constatar que el amargor de la amisulprida se detecta con un comprimido que contiene 1 mg de amisulprida liberable en la boca. Este amargor se vuelve inaceptable cuando el comprimido contiene 8 mg de amisulprida liberable en la boca.

30 Se mide así el grado de interés de una administración de amisulprida a dosis de 100 a 400 mg por vía oral, que permitiera evitar toda simulación sin presentar sin embargo una sensación de amargor en la boca inaceptable a cualquier deglución, con el fin de obtener una mejora real de la observancia, en particular en los pacientes más reticentes.

35 Este problema de observancia debe igualmente sin embargo tenerse en cuenta en los pacientes menos reticentes que los terapeutas han conseguido estabilizar, a

menudo después de varios meses de un tratamiento correctamente seguido.

En efecto, es admitido por los terapeutas de los pacientes ya tratados por amisulprida, en particular pacientes esquizofrénicos, que un simple cambio de apariencia o de modalidades de toma del medicamento puede entrañar una desestabilización  
5 peligrosa de estos pacientes.

Finalmente, los terapeutas admiten igualmente que cualquier cambio en la composición farmacéutica para un principio activo como amisulprida debería preferentemente permitir conservar, entre otros, la apariencia del medicamento, la farmacocinética procurada ventajosamente por los comprimidos ya utilizados por los  
10 pacientes con el fin de evitar cualquier desestabilización. Ahora bien, se ha podido constatar que el principio activo amisulprida, cuando se debe administrar por vía oral, presenta una biodisponibilidad limitada (del orden del 48 %) que puede atribuirse a una absorción parcial de este principio activo a nivel gastro-intestinal. Así, ciertas modificaciones del perfil de liberación podrían entrañar un paso insuficiente al nivel  
15 cerebral.

Se ha encontrado ahora de forma totalmente inesperada y sorprendente una nueva composición farmacéutica sólida destinada a la administración por vía oral de amisulprida, que permite resolver los problemas específicos de este principio activo.

Esta nueva composición constituye en particular una mejora real en el cuidado de  
20 todos los pacientes afectados, en la medida en que permite mejorar de forma significativa la observancia de los pacientes más reticentes, siendo utilizable por los pacientes menos reticentes.

La presente invención se refiere así a una nueva composición farmacéutica sólida para administración por vía oral del principio activo amisulprida, caracterizada por que  
25 comprende al menos una partícula de amisulprida recubierta y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición.

Por « administración orodispersable », se entiende según la presente invención una administración oral por desleído rápido de la composición sólida (especialmente un  
30 comprimido) en la boca, preferentemente en menos de 30 segundos, sin necesidad de masticar ni de aportar agua para tragar la composición desleída, debiendo poderse tragar la composición preferentemente en menos de 90 segundos después de colocarse en la boca. Por « administración orodispersable », se entiende así en particular según la presente invención una administración oral por desleído bucal de la composición sólida  
35 antes de ser tragada por el paciente, en oposición a una administración oral « clásica », es decir, una administración oral en la que el paciente traga una composición sólida no

desleída (especialmente un comprimido clásico) antes del comienzo de un desleído eventual, por ejemplo en el estómago. El experto en la materia comprende así en particular que la envuelta de una cápsula clásica o incluso un sobre no puede considerarse como un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a tal  
5 administración orodispersable.

Por « amisulprida », se entiende según la presente invención la (R,S)-amisulprida, es decir, la mezcla racémica (por ejemplo la fabricada por la compañía Finorga), presente en la forma farmacéutica distribuida por la compañía SANOFI-SYNTHELABO con la denominación SOLIAN®, un isómero levógiro o dextrógiro de la  
10 amisulprida, un derivado de la amisulprida o de uno de sus isómeros levógiro y dextrógiro, eligiéndose este derivado entre una sal de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, una sal de amonio cuaternario o un óxido, de amisulprida o de uno de sus isómeros levógiro y dextrógiro, o una mezcla de éstos.

Por « partícula de amisulprida », se entiende según la presente invención una  
15 partícula que comprende amisulprida, pudiendo estar esta partícula en forma esférica o esferoidal, perfecta o no, o en cualquier otra forma de partícula conocida por el experto en la materia, tal como la obtenida por un procedimiento de granulación (granulación húmeda, granulación con un ligante fusible, granulación por montaje con polvos y/o líquidos, por rotogranulación y granulación por extrusión-esferización), un procedimiento  
20 de fluidización, un procedimiento de atomización, un procedimiento de prilling (cristalización mediante pulverización) o por un procedimiento de cristalización de amisulprida. El experto en la materia comprende así que esta partícula de amisulprida no puede comprender más que la amisulprida, especialmente cuando se obtiene por un procedimiento de cristalización, o puede comprender además al menos un agente  
25 resultante de realización del procedimiento de formación de esta partícula de amisulprida, especialmente un excipiente de esferización cuando esta partícula de amisulprida se obtiene por un procedimiento de granulación, como el que se describe a continuación.

La composición sólida según la invención bien entendida puede comprender más  
30 de una partícula de amisulprida recubierta en forma de una mezcla con dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición.

La partícula de amisulprida recubierta está constituida preferentemente por una partícula de amisulprida, tal como se define anteriormente, que presenta en su superficie  
35 un recubrimiento elegido entre el grupo constituido por los recubrimientos lipídicos y los recubrimientos poliméricos.

Los procedimientos de recubrimientos lipídicos y poliméricos que pueden utilizarse para el recubrimiento de partículas de amisulprida son bien conocidos por el experto en la materia.

5 El recubrimiento lipídico, igualmente conocido con la denominación « recubrimiento por fusión en caliente (del inglés, hot-melt) » es un procedimiento de recubrimiento en caliente de una partícula por pulverización sobre esta última de una materia de recubrimiento termofusible, por ejemplo un aceite o una cera. Puede realizarse de forma ventajosa en un aparato de lecho de aire fluidizado, especialmente del tipo GPCG1 tal como el comercializado por la compañía Glatt.

10 El recubrimiento polimérico, realizado de forma conocida con vehículos acuosos u orgánicos, es un procedimiento de recubrimiento de una partícula por pulverización sobre esta última de una disolución o una dispersión acuosa u orgánica de un polímero y de aditivos conocidos tales como un plastificante, especialmente ácido esteárico, citrato de trietilo y/o sebacato de dibutilo, y/o un agente anti-adherente tal como el talco, un  
15 derivado de sílice, tal como el Syloid® (gel de sílice), o el estearato de magnesio. La etapa de recubrimiento puede continuarse por una etapa de curado que permite la evaporación de los disolventes residuales y conseguir la formación de una película de recubrimiento. Este procedimiento de recubrimiento polimérico puede realizarse en un aparato de lecho de aire fluidizado.

20 Cuando la partícula de amisulprida comprende un recubrimiento lipídico, este recubrimiento lipídico comprende preferentemente una materia lipídica elegida entre el grupo constituido por:

- mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos formados de cadenas que tienen de 6 a 32 átomos de carbono, preferentemente saturados, tales como el monoestearato de  
25 glicerol, diestearato de glicerol, el aceite de algodón hidrogenado, el aceite de palma hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado y más generalmente aceites vegetales hidrogenados. Se prefiere particularmente el aceite de ricino hidrogenado conocido con la denominación tri-(12-hidroxiestearato) de glicerilo (RN CAS 8001-78-3), tal como el comercializado con la denominación  
30 CUTINA HR® ;
- monoésteres y diésteres de poligliceroles, tal como el monoestearato de diglicerol, el monoestearato de triglicerol, el dipalmitato de hexaglicerol, y el diestearato de decaglicerol ;
- monoésteres y diésteres de polietilenglicol, en particular las mezclas de estos últimos  
35 con mono-, di- y triglicéridos, tales como los comercializados con las denominaciones respectivas « Gelucire 50/13® » y « Gelucire 50/02® » por la compañía Gattefossé.

Se puede utilizar más particularmente una mezcla de « Gelucire 50/13® » y de « Gelucire 50/02® » ;

- ésteres de propilenglicol, tales como el monoestearato de propilenglicol ;
- ésteres de ácidos grasos de sacarosa, formados de cadenas que tienen de 6 a 32 átomos de carbono, tales como el monoestearato de sacarosa, el monopalmitato de sacarosa;
- ácidos grasos y alcoholes grasos, formados de cadenas que tienen de 6 a 32 átomos de carbono, tales como el ácido esteárico, alcohol cetílico o alcohol estearílico;
- ceras vegetales, ceras animales, ceras de petróleo, las ceras sintéticas tales como la cera de jojoba, la cera de carnauba, la manteca de cacao, la cera de abeja, la lanolina, la cera de parafina,

y las mezclas de éstos.

Cuando la partícula de amisulprida comprende un recubrimiento polimérico, este último comprende preferentemente un polímero elegido entre en grupo constituido por polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, polímeros vinílicos, polímeros carboxivinílicos y las mezclas de éstos.

Cuando el recubrimiento polimérico comprende un polímero celulósico, este último puede elegirse ventajosamente entre el grupo constituido por etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y las mezclas de éstos. Se puede utilizar en particular etilcelulosa en dispersión acuosa, tal como la comercializada con la denominación Aquacoat® por la compañía FMC BioPolymer.

Preferentemente, el recubrimiento polimérico comprende un polímero acrílico elegido entre el grupo constituido por polímeros acrílicos, polímeros metacrílicos, copolímeros amonio-metacrilatos (especialmente Eudragit® RL y RS), poliacrílatos (especialmente Eudragit® NE), polimetacrilatos (especialmente Eudragit® E), y mezclas de éstos.

La partícula de amisulprida recubierta presente en la composición según la invención puede obtenerse igualmente ventajosamente por un procedimiento que comprende al menos una etapa de microencapsulación de la partícula de amisulprida. La microencapsulación puede obtenerse por procedimientos bien conocidos por el experto en la materia, especialmente por coacervación (separación de fases).

Bien entendida, la composición según la invención puede comprender una mezcla de diferentes partículas de amisulprida recubiertas elegidas entre las que pueden obtenerse por microencapsulación, recubrimiento lipídico y/o por recubrimiento

polimérico, como se describe anteriormente.

La partícula de amisulprida recubierta presente en la composición sólida según la invención presenta preferentemente un tamaño comprendido entre aproximadamente 21  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , en particular un tamaño comprendido entre 5 aproximadamente 31  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 800  $\mu\text{m}$  y más particularmente un tamaño comprendido entre aproximadamente 91  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ .

La proporción de recubrimiento en una partícula de amisulprida recubierta está preferentemente comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 % en peso, más particularmente entre aproximadamente 7 y aproximadamente 35 % en peso, 10 en relación al peso total de la partícula de amisulprida recubierta.

La proporción de amisulprida en una partícula de amisulprida recubierta está preferentemente comprendida entre aproximadamente 40 y aproximadamente 99 % en peso, en relación al peso total de partícula de amisulprida recubierta.

Estas proporciones respectivas de recubrimiento y de amisulprida pueden ser 15 cada una en particular determinadas por el experto en la materia, teniendo en cuenta las condiciones del procedimiento de preparación de la partícula de amisulprida recubierta, como se ilustra en los ejemplos a continuación.

La partícula de amisulprida recubierta presente en la composición sólida según la invención está constituida por partícula de amisulprida que presenta preferentemente un 20 tamaño comprendido entre aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , en particular un tamaño comprendido entre aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 800  $\mu\text{m}$  y más particularmente un tamaño comprendido entre aproximadamente 90  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , medido por tamizado al final del procedimiento de preparación de la partícula de amisulprida .

25 La partícula de amisulprida utilizada para la composición según la invención, tal como ya se ha definido anteriormente, puede prepararse según los métodos conocidos del experto en la materia, en particular por granulación o por cristalización.

La granulación puede así ser en particular una granulación húmeda, una granulación con un ligante fusible, una granulación por montaje con polvos y/o líquidos, 30 una rotogranulación o una granulación por extrusión-esferización. Estas principales vías de granulación reposan sobre los principios siguientes: aglomeración o montaje por pulverización de polvo o de líquido.

Para la preparación de partículas de amisulprida de la composición sólida según la invención, se prefiere utilizar un procedimiento de granulación húmeda o un 35 procedimiento de granulación por extrusión-esferización.

Según un modo de realización preferido de la presente invención, la partícula de

amisulprida es un esferoide que comprende amisulprida, obtenido por granulación.

El esferoide de amisulprida comprende así preferentemente entre otros al menos un excipiente de esferización elegido entre el grupo constituido por agentes ligantes, agentes diluyentes, tensioactivos y mezclas de éstos.

- 5 Entre los agentes ligantes preferidos para la granulación de la amisulprida, se pueden citar povidona (o polivinilpirrolidona; PVP), en particular para una granulación húmeda, tal como la povidona K30, los polímeros celulósicos, en particular para una granulación por extrusión-esferización tales como la hidroxipropilcelulosa comercializada con la denominación Klucel JF® por la compañía Aqualon, las gomas, los polímeros  
10 acrílicos, los polietilenglicoles (PEG), la gelatina y las materias lipídicas. Entre los agentes diluyentes preferidos, en particular para una granulación por extrusión-esferización, se pueden citar la celulosa microcristalina tal como la comercializada con la denominación Avicel PH101® por la compañía FMC BioPolymer. Entre los tensioactivos conocidos por el experto en la materia para su utilización en granulación, en particular  
15 por extrusión-esferización, se pueden citar el laurilsulfato de sodio.

Según otro modo de realización de la presente invención, la partícula de amisulprida es susceptible de obtenerse por un procedimiento que comprende al menos una etapa de cristalización de amisulprida, tal como la cristalización esférica.

- Teniendo en cuenta lo anterior, el experto en la materia comprende que el  
20 recubrimiento de la partícula de amisulprida recubierta tal como se describe anteriormente permite ventajosamente enmascarar el gusto de la amisulprida, en particular su amargor. En otros términos, según la invención, dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta está constituida por una partícula de amisulprida que presenta en su superficie un recubrimiento para enmascarar el gusto de la amisulprida.

- 25 Preferentemente, tal recubrimiento no tiene efecto significativo sobre la liberación inmediata de la amisulprida, es decir, que la cinética de liberación *in vivo* del principio activo (amisulprida) no se modifica sustancialmente con la composición según la invención en relación a la de las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata de amisulprida ya utilizadas por los pacientes. En otros términos, según la invención,  
30 preferentemente, dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta está constituida por una partícula de amisulprida que presenta en su superficie un recubrimiento para enmascarar el gusto de la amisulprida sin modificar sustancialmente la liberación de la amisulprida.

- Así, preferentemente, la composición según la invención es una composición de  
35 liberación inmediata de amisulprida.

Por « composición de liberación inmediata de amisulprida », se entiende según

la invención una composición que permite una disolución in vitro de al menos 80 % en peso de amisulprida en menos de 30 minutos en un tampón acuoso 0,1 M de ácido clorhídrico a 37°C, con un aparato de disolución de paletas (agitación a 100 vueltas/minuto), conforme al ensayo de disolución in vitro descrito en la Farmacopea europea sección 4.4.

El excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición sólida según la invención (a continuación igualmente « excipiente para administración orodispersable ») se elige preferentemente en el grupo constituido por agentes desintegrantes, agentes de salivación, agentes diluyentes de propiedades ligantes y mezclas de éstos.

Entre los agentes desintegrantes, se pueden citar en particular crospovidona (o polivinilpirrolidona reticulada), la croscarmelosa (o carboximetilcelulosa sódica reticulada), los almidones y sus derivados tales como los almidones modificados pregelatinizados y el carboximetilalmidón, los derivados de hidroxipropilcelulosa débilmente sustituidos, el ácido alginico y sus sales, y las mezclas de éstos.

Entre los agentes de salivación, se pueden citar en particular el ácido cítrico y las sales de ácido cítrico, tal como el ácido cítrico anhidro granulado.

Entre los agentes diluyentes de propiedades ligantes, se pueden citar en particular los políoles, más particularmente el manitol, sorbitol, lactitol, xilitol, eritritol y derivados, maltitol y las mezclas de éstos, especialmente el xilitol/sorbitol costomizado.

El excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición está preferentemente presente según una proporción comprendida entre aproximadamente 2 y aproximadamente 90 % en peso, más particularmente una proporción comprendida entre aproximadamente 3 y aproximadamente 85 % en peso, en relación al peso total de la composición.

Más particularmente, las proporciones respectivas de agente desintegrante, de agente de salivación y de agente diluyente de propiedades ligantes que pueden constituir el excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición según la invención son, preferentemente :

- de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 % en peso (preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 % en peso ) de agente desintegrante;
- de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 % en peso (preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso ) de agente de salivación; y/o
- de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 % en peso de agente

diluyente de propiedades ligantes,  
en relación al peso total de la composición sólida según la invención.

De forma ventajosa, la composición sólida según la invención puede comprender entre otros, con dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta y dicho al menos  
5 un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado al enmascarado del gusto (a continuación igualmente « excipiente para enmascarado del gusto »), tales como los conocidos por el experto en la materia.

Preferentemente, este excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado al  
10 enmascarado del gusto se elige en el grupo constituido por los aromas naturales, los aromas de síntesis, los edulcorantes de síntesis y las mezclas de éstos. De forma ventajosa, se puede utilizar un edulcorante de síntesis en forma de polvo o granulado, especialmente aspartamo.

La proporción de excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado al  
15 enmascarado del gusto está preferentemente comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 8 % en peso, más particularmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 % en peso, en relación al peso total de la composición.

Finalmente, la composición sólida según la invención puede comprender entre otros de forma ventajosa al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como  
20 los conocidos por el experto en la materia para la preparación por compresión, la conservación y/o la administración de formas sólidas farmacéuticas (a continuación « excipiente para forma sólida »), tal como comprimidos o pastillas.

Este excipiente para forma sólida se elige en particular en el grupo constituido por agentes diluyentes, agentes lubricantes, agentes de flujo, agentes humectantes,  
25 agentes colorantes, agentes modificadores de pH, agentes ligantes y mezclas de éstos.

Más particularmente, entre los agentes diluyentes preferidos, se puede citar la celulosa microcristalina, tal como la comercializada con la denominación Avicel PH105®, la lactosa tal como la comercializada con la denominación Ludipress® y/o la glicina tal como la Glicina BN 500®. El Ludipress® es un excipiente para compresión  
30 directa, mezcla de lactosa (93%), de PVP (3,5%) y de PVP reticulado (3,5%). Entre los agentes lubricantes preferidos, se puede citar el estearato de magnesio. Por último, entre los agentes de flujo preferidos, se puede citar la sílice coloidal tal como la comercializada con la denominación Aerosil® por la compañía Degussa. Entre los agentes ligantes preferidos, se puede citar el polietilenglicol, la povidona (o polivinilpirrolidona; PVP), los polímeros celulósicos tales como la  
35 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o la hidroxipropilcelulosa (HPC), la etilcelulosa, los

polímeros acrílicos tales como los comercializados con la denominación Eudragit®, los aceites vegetales, las gomas, la gelatina.

Como ya se ha definido anteriormente, la amisulprida comprendida en la composición farmacéutica según la invención se elige en el grupo constituido por (R,S)-  
5 amisulprida, los isómeros levógiro y dextrógiro de la amisulprida, los derivados de la amisulprida o de uno de sus isómeros levógiro y dextrógiro, estando elegidos estos isómeros entre las sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, las sales de amonio cuaternario y los óxidos, amisulprida o uno de sus isómeros levógiro y dextrógiro, y las mezclas de éstos.

10 Preferentemente, la amisulprida comprendida en la composición farmacéutica según la invención es la (R,S)-amisulprida.

La amisulprida está presente en la composición según una proporción comprendida entre aproximadamente 5 y aproximadamente 80 % en peso, en relación al peso total de la composición.

15 Preferentemente, la composición sólida según la invención comprende, en relación al peso total de la composición :

- aproximadamente 10 a aproximadamente 40 % en peso de (R,S)-amisulprida en forma de al menos una partícula de amisulprida recubierta;
- aproximadamente 3 a aproximadamente 85 % en peso de excipiente para  
20 administración orodispersable;
- aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso de excipiente para enmascarado del gusto;
- aproximadamente 1 a aproximadamente 86 % en peso de excipiente para forma sólida.

25 La composición sólida según la invención está preferentemente en forma de un comprimido.

Así, según un modo de realización preferido de la presente invención, la composición farmacéutica sólida según la invención para administración por vía oral del principio activo amisulprida se caracteriza por que comprende al menos una partícula de  
30 amisulprida recubierta, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición, al menos excipiente para forma sólida, como se define anteriormente, y por que se presenta en forma de un comprimido.

La composición sólida según la invención está preferentemente en forma de un comprimido orodispersable que comprende amisulprida según una dosis comprendida  
35 entre 50 y 800 mg, en particular entre 100 y 400 mg. Más particularmente, este comprimido orodispersable puede comprender amisulprida según una dosis de 100 mg,

200 mg ó 400 mg.

Se pueden preparar tales comprimidos de amisulprida orodispersables por compresión directa, por ejemplo sobre una máquina rotativa tipo SVIAC PR12, con una fuerza de compresión preferentemente inferior a 600 daN para un punzón de 16mm.

5 La presente composición presenta así más particularmente la ventaja de una apariencia conservada de una forma sólida clásica, especialmente la de un comprimido, pudiendo, si algunos pacientes lo desearán, tomarse con un poco de agua.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención y no pueden por tanto en ningún caso interpretarse como que pueden limitar el alcance.

10

**Ejemplo 1: Esferoides de amisulprida obtenidos por granulación húmeda**

Se preparan partículas de amisulprida, en forma de esferoides de amisulprida, por granulación húmeda a partir de los siguientes compuestos (tabla 1) :

15

**Tabla 1**

| Componentes               | Porcentaje en peso |
|---------------------------|--------------------|
| Amisulprida <sup>1</sup>  | 90                 |
| Povidona K30 <sup>2</sup> | 10                 |
| Isopropanol               | c.s.p. granulación |

<sup>1</sup> (R,S)-amisulprida fabricada por la compañía Finorga

<sup>2</sup> Kollidon® comercializado por BASF

Se opera de la siguiente manera, en un mezclador granulador secador (MGS) Zanchetta Roto P50. Se mezcla primero la amisulprida con la povidona K30 (ligante). La  
20 mezcla obtenida a continuación se somete a las etapas sucesivas siguientes : humectado con isopropanol, granulación, esferización y secado para eliminar el disolvente.

Los esferoides de amisulprida así obtenidos se calibran en un tamizador, a un tamaño comprendido entre 125 µm y 500 µm.

25 Se constata un rendimiento superior al 75 % para estos esferoides de amisulprida de tamaño comprendido entre 125 µm y 500 µm (el rendimiento se calcula efectuando la proporción de la masa de los esferoides calibrados y la suma de las masas de partida de amisulprida y de los excipientes).

30 **Ejemplo 2: Esferoides de amisulprida obtenidos por extrusión-esferización**

Se preparan los esferoides de amisulprida, en forma de esferoides de amisulprida, por

extrusión-esferización a partir de los componentes siguientes (tabla 2) :

**Tabla 2**

| Componentes                           | Porcentaje en peso |
|---------------------------------------|--------------------|
| Amisulprida <sup>1</sup>              | 70                 |
| Hidroxipropil celulosa <sup>2</sup>   | 1                  |
| Celulosa microcristalina <sup>3</sup> | 28,5               |
| Laurilsulfato de sodio                | 0,5                |
| Agua purificada                       | c.s.p. granulación |

<sup>1</sup> (R,S)-amisulprida fabricada por Finorga

<sup>2</sup> Klucel JF® comercializado por Hercules

5      <sup>3</sup> Avicel PH101 comercializado por FMC Biopolymer

Se opera de la manera siguiente. En un mezclador granulador Dioana, se mezcla la amisulprida con la celulosa microcristalina, agua purificada, hidroxipropil celulosa y laurilsulfato de sodio. La mezcla obtenida se somete a continuación a una granulación según las siguientes etapas: extrusión en un extrusor Fuji Paudal TDG110, esferización  
10 en un esferonizador Fuji Paudal Q400 y secado en estufa para eliminar el agua. Los esferoides de amisulprida así obtenidos se calibran entre 125 y 500 µm sobre un tamiz.

Se constata un rendimiento superior a 95% para los esferoides de amisulprida de tamaño comprendido entre 125 µm y 500 µm

#### 15 **Ejemplo 3: Esferoides de amisulprida recubiertos de aceite de ricino hidrogenado**

Se preparan partículas de amisulprida recubiertas, en forma de esferoides recubiertos de aceite de ricino hidrogenado (CUTINA HR® comercializado por Sidobre Sinnova) a partir de 1500 g de esferoides de amisulprida preparados según el ejemplo 1. El recubrimiento teórico representa 18,7% en peso, en relación al peso de los esferoides  
20 recubiertos.

Las condiciones de operación son las siguientes, en un aparato de lecho de aire fluidizado Glatt de tipo GPCG1, de configuración de pulverización superior:

- duración total : 40 min ;
- caudal de aire : 105 Nm<sup>3</sup>/h ;
- 25      - temperatura de aire de atomización : 124°C;
- presión de pulverización : 2 bars.

El rendimiento de operación es superior a 95 %. Se constata sobre fotografías de cortes de esferoides de amisulprida antes y después del recubrimiento que la capa de recubrimiento es homogénea y muy fina (aproximadamente 20 µm de espesor).

Un ensayo gustativo permite constatar que este recubrimiento enmascara el amargor de la amisulprida.

**Ejemplo 4: Esferoides de amisulprida recubiertos por Gelucire®**

5 Se preparan partículas de amisulprida recubiertas, en forma de esferoides recubiertos de una mezcla de monoéster y diésteres de polietilén glicol con mono-, di- y triglicéridos (Gelucire 50/02 ® comercializado por Gattafossé), a partir de 1000 g de esferoides de amisulprida preparados según el ejemplo 1. El recubrimiento teórico representa 16,67 % en peso, en relación al peso de los esferoides recubiertos.

10 Las condiciones de operación son las siguientes, en un aparato de lecho de aire fluidizado Glatt de tipo GPCG1, de configuración de pulverización superior:

- duración : 40 min ;
- caudal de aire : 105 Nm<sup>3</sup>/h ;
- temperatura de aire de atomización : 65°C

15 - presión de pulverización : 2 bars

El rendimiento de operación es superior a 95 %.

Un ensayo gustativo permite constatar que este recubrimiento enmascara el amargor de la amisulprida.

**Ejemplo 5: Esferoides de amisulprida recubiertos de etilcelulosa**

Se preparan partículas de amisulprida recubiertas, en forma de esferoides de amisulprida recubiertos de una disolución al 23,40 % de materia seca, bien 16,54 % de etilcelulosa a partir de 700 g de esferoides de amisulprida preparados según el ejemplo 1. La etilcelulosa se utiliza en forma de una dispersión acuosa que contiene

- 25
- hidroxipropilcelulosa (HPMC),
  - Aquacoat® (comercializado por FMC BioPolymer) , y
  - Syloid® .

Se pulveriza esta dispersión sobre los esferoides de amisulprida, en un aparato de aire fluidizado Glatt de tipo GPCG1, de configuración Wurster.

30 La película de recubrimiento tiene la composición siguiente (tabla 3) :

**Tabla 3**

| Componentes           | % en peso de materia seca |
|-----------------------|---------------------------|
| Aquacoat®             | 78,52                     |
| del cual etilcelulosa | 70,67                     |
| HPMC                  | 15,73                     |
| Syloid ®              | 5,75                      |
| Total :               | 100 %                     |

Un ensayo gustativo permite constatar que el amargor de la amisulprida se enmascara con 22,14 % en peso de este recubrimiento (del cual 15,64 % es etilcelulosa), en relación al peso de los esferoides de amisulprida recubiertos.

**Ejemplo 6: esferoides de amisulprida recubiertos por un polímero acrílico**

Se preparan partículas de amisulprida recubiertas, en forma de esferoides de amisulprida recubiertos por una disolución al 23 % de materia seca, bien 15,75 % de Eudragit E comercializada por RÖHM & HAAS a partir de 1000 g de esferoides de amisulprida preparados según el ejemplo 1.

El polímero Eudragit E® se utiliza en forma de una dispersión acuosa que contiene estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y sebacato de dibutilo.

- Se pulveriza esta dispersión sobre los esferoides de amisulprida, en un aparato de aire fluidizado Glatt de tipo GPCG1, de configuración Würster.

La película de recubrimiento tiene la composición siguiente (tabla 4) :

**Tabla 4**

| Componentes             | % en peso de materia seca de recubrimiento |
|-------------------------|--------------------------------------------|
| Eudragit E®             | 68,5                                       |
| Lauril sulfato de sodio | 4,5                                        |
| Estearato de magnesio   | 17                                         |
| Sebacato de dibutilo    | 10                                         |
| Total :                 | 100 %                                      |

Un ensayo gustativo permite constatar que el amargor de la amisulprida se enmascara con 14,5 % en peso de este recubrimiento (del cual 10,25 % es polímero Eudragit E®), en relación al peso de los esferoides de amisulprida recubiertos.

**Ejemplo 7: comprimido orodispersable de amisulprida**

En esta ejemplo, las partículas de amisulprida recubiertas son los esferoides de amisulprida recubiertos preparados en el ejemplo 5.

Se preparan comprimidos orodispersables de amisulprida por compresión directa, después de mezcla de los componentes, sobre una máquina rotativa tipo SVIAC PR12 con un punzón de 16mm y una fuerza de compresión inferior a 600 daN, teniendo así estos comprimidos la composición siguiente (tabla 5) :

**Tabla 5**

| Componentes                                       | Masa (mg) |
|---------------------------------------------------|-----------|
| Esferoides de amisulprida recubiertos (ejemplo 5) | 480       |
| Glicina <sup>1</sup>                              | 322       |
| Lactosa / PVP / PVP reticulada <sup>2</sup>       | 276       |
| Croscopovidona <sup>3</sup>                       | 23        |
| Aspartamo                                         | 11,5      |
| Ácido cítrico                                     | 34,5      |
| Estearato de magnesio                             | 5,75      |
| Sílice coloidal                                   | 5,75      |
| Aromas                                            | 11,5      |
| Total :                                           | 1150 mg   |

10

<sup>1</sup> Glicina BN 500<sup>2</sup> Ludipress ®<sup>3</sup> Kollidon CL ®

### **REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica sólida para administración por vía oral del principio activo amisulprida, caracterizada por que comprende al menos una partícula de amisulprida recubierta y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición.

2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta está constituida por una partícula de amisulprida que presenta en su superficie un recubrimiento elegido entre el grupo constituido por los recubrimientos lipídicos y los recubrimientos poliméricos.

3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada por que dicho recubrimiento es un recubrimiento lipídico que comprende una materia lipídica elegida en el grupo constituido por mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, monoésteres y diésteres de poligliceroles, monoésteres y diésteres de polietilenglicol, ésteres de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ácidos grasos y alcoholes grasos, ceras vegetales, ceras animales, ceras de petróleo, ceras sintéticas y mezclas de estos.

4. Composición según la reivindicación 3, caracterizada por que dicha materia lipídica se elige en el grupo constituido por aceite de ricino hidrogenado, mezclas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos con monoésteres y diésteres de polietilenglicol, y mezclas de éstos.

5. Composición según la reivindicación 2, caracterizada por que dicho recubrimiento es un recubrimiento polimérico que comprende un polímero elegido en el grupo constituido por polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, polímeros vinílicos, polímeros carboxivinílicos y las mezclas de éstos.

6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada por que dicho recubrimiento polimérico comprende un polímero celulósico elegido en el grupo constituido por etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, y las mezclas de éstos.

7. Composición según la reivindicación 5, caracterizada por que dicho recubrimiento polimérico comprende un polímero acrílico elegido en el grupo constituido por polímeros acrílicos, polímeros metacrílicos, copolímeros amonio-metacrilatos, poliácrilatos, polimetacrilatos y las mezclas de éstos.

8. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta es susceptible de obtenerse por un procedimiento que comprende al menos una etapa de microencapsulación de partícula de amisulprida.

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

caracterizada por que dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta presenta un tamaño comprendido entre aproximadamente 21  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ .

10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta está  
5 constituida por una partícula de amisulprida que presenta en su superficie un recubrimiento, estando comprendida la proporción del recubrimiento entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 % en peso, en relación al peso total de partícula de amisulprida recubierta.

11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,  
10 caracterizada por que dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta comprende una proporción de amisulprida comprendida entre aproximadamente 40 y aproximadamente 99 % en peso, en relación al peso total de partícula de amisulprida recubierta.

12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,  
15 caracterizada por que dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta está constituida por una partícula de amisulprida que presenta en su superficie un recubrimiento, presentando la partícula de amisulprida un tamaño comprendido entre aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ .

13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,  
20 caracterizada por que dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta está constituida por una partícula de amisulprida que presenta en su superficie un recubrimiento, siendo la partícula de amisulprida un esferoide de amisulprida que comprende entre otros al menos un excipiente de esferización elegido en el grupo constituido por agentes ligantes, agentes diluyentes, tensioactivos y mezclas de éstos.

25 14. Composición según la reivindicación 13, caracterizada por que dicho al menos un excipiente de esferización se elige en el grupo constituido por povidona, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, y mezclas de éstos.

15. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada por que dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta está  
30 constituida por una partícula de amisulprida que presenta en su superficie un recubrimiento, siendo la partícula de amisulprida susceptible de obtenerse por un procedimiento que comprende al menos una etapa de cristalización de amisulprida.

16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable  
35 adaptado a una administración orodispersable de la composición se elige en el grupo constituido por agentes desintegrantes, agentes de salivación, agentes diluyentes de

propiedades ligantes y mezclas de éstos.

17. Composición según la reivindicación 16, caracterizada por que dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición se elige en el grupo constituido por crospovidona, croscarmelosa, almidones y sus derivados, derivados de hidroxipropilcelulosa débilmente sustituidos, ácido algínico y sus sales, ácido cítrico y sus sales, polioles y mezclas de éstos.

18. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición está presente según una proporción comprendida entre aproximadamente 2 y aproximadamente 90 % en peso, en relación al peso total de la composición.

19. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende entre otros, con dicha al menos una partícula de amisulprida recubierta y dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado a una administración orodispersable de la composición, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado al enmascarado del gusto.

20. Composición según la reivindicación 19, caracterizada por que dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado al enmascarado del gusto se elige en el grupo constituido por aromas naturales, aromas de síntesis, edulcorantes de síntesis y mezclas de éstos.

21. Composición según la reivindicación 19 ó 20, caracterizada por que dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adaptado al enmascarado del gusto está presente según una proporción comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 6 % en peso, en relación al peso total de la composición.

22. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende entre otros al menos un excipiente para forma sólida elegido en el grupo constituido por agentes diluyentes, agentes lubricantes, agentes de flujo, agentes humectantes, agentes colorantes, agentes modificadores del pH, agentes ligantes y mezclas de éstos.

23. Composición según la reivindicación 22, caracterizada por que dicho al menos un excipiente para forma sólida se elige en el grupo constituido por celulosa microcristalina, lactosa, glicina, estearato de magnesio, sílice coloidal, polietilen glicol, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, aceites vegetales, gomas, gelatina y las mezclas de éstos.

24. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

caracterizada por que la amisulprida se elige en el grupo constituido por (R,S)-amisulprida, isómeros levógiro y dextrógiro de la amisulprida, derivados de amisulprida o de uno de sus isómeros levógiro y dextrógiro, eligiéndose estos derivados entre las sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de amonio cuaternario y óxidos, amisulprida o de uno de sus isómeros levógiro y dextrógiro, y las mezclas de éstos.

25. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la amisulprida es (R,S)-amisulprida.

26. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la amisulprida está presente según una proporción comprendida entre aproximadamente 5 y aproximadamente 80% en peso, en relación al peso total de la composición.

27. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende, en relación al peso total de la composición :

- aproximadamente 10 a aproximadamente 40 % en peso de (R,S)-amisulprida en forma de al menos una partícula de amisulprida recubierta;
- aproximadamente 3 a aproximadamente 85 % en peso de excipiente para administración orodispersable;
- aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso de excipiente para enmascarado del gusto;
- aproximadamente 1 a aproximadamente 86 % en peso de excipiente para forma sólida.

28. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se presenta en forma de un comprimido orodispersable.

29. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se presenta en forma de un comprimido orodispersable que comprende amisulprida según una dosis comprendida entre 50 y 800 mg.

30. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que es de liberación inmediata de amisulprida .

14775 841 006 1

JDF/ID038

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 :

IPRA/ EP

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.

|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                 |                                                                         |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--|
| 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<br>SSL0138/MW         |  |
| Demande internationale n°<br>PCT/FR2004/001792                                                                                                                                                                                                          | Date du dépôt international (jour/mois/année)<br>8 juillet 2004 | Date de priorité (la plus ancienne)<br>(jour/mois/année) 9 juillet 2003 |  |
| Titre de l'invention<br>NOUVELLE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE COMPRENANT DE L'AMISULPRIDE.                                                                                                                                                         |                                                                 |                                                                         |  |
| 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.)<br><br>sanofi-aventis<br>174 avenue de France<br>FR - 75013 PARIS             |                                                                 | n° de téléphone                                                         |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                 | n° de télécopieur                                                       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                 | n° de téléimprimeur                                                     |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                 | n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office               |  |
| Nationalité (nom de l'État) :<br>FR                                                                                                                                                                                                                     |                                                                 | Domicile (nom de l'État) :<br>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.)<br><br>ANDRE Frédéric<br>6 allée Madeleine<br>FR - 91370 VERRIERES-LE-BUISSON |                                                                 |                                                                         |  |
| Nationalité (nom de l'État) :<br>FR                                                                                                                                                                                                                     |                                                                 | Domicile (nom de l'État) :<br>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.)<br><br>DA CRUZ Henri<br>321 rue Denis Papin<br>FR - 77350 LE MEE-SUR-SEINE    |                                                                 |                                                                         |  |
| Nationalité (nom de l'État) :<br>FR                                                                                                                                                                                                                     |                                                                 | Domicile (nom de l'État) :<br>FR                                        |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexée.                                                                                                                                                           |                                                                 |                                                                         |  |

Feuille n° ...2...

Demande internationale n°  
PCT/FR2004/001792

Suite du cadre n° II DÉPOSANT(S)

*Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la demande d'examen préliminaire international.*

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.)

DENNI Michel  
Résidence Les Domaniales  
24 rue C. Colomb  
FR - 91420 MORANGISNationalité (nom de l'État) :  
FRDomicile (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.)

LEWIS Gareth  
39 rue de Paris  
FR - 91410 DOURDANNationalité (nom de l'État) :  
GBDomicile (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.)

MIGNONNEAU Jérôme  
1 rue Jeanne de Laval  
FR - 49350 SAINT-CLEMENT-DES-LEVEESNationalité (nom de l'État) :  
FRDomicile (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.)

RIBARDIERE Agnès  
8 rue André Neyts  
FR - 92280 FONTENAY-AUX-ROSESNationalité (nom de l'État) :  
FRDomicile (nom de l'État) :  
FR☐ D'autres déposants sont indiqués sur une autre feuille annexée.

Feuille n° ...3...

Demande internationale n°  
PCT/FR2004/001792**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 ainsi 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 de prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

WEBER Mathieu  
 sanofi-aventis  
 174 avenue de France  
 FR - 75013 PARIS

n° de téléphone  
 + 331 55 71 61 50

n° de télécopieur  
 + 33 1 55 71 61 20

n° de téléimprimeur

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

☐ 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 34

2. ☐ Le déposant souhaite que les modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 soient considérées comme écrites.

3. ☐ Le déposant souhaite que le commencement de l'examen préliminaire international soit différé jusqu'à l'expiration du délai applicable en vertu de la règle 69.1.d).

4. ☐ Le déposant demande expressément que l'examen préliminaire international soit entrepris avant l'expiration du délai applicable en vertu de la règle 54bis.1.a).

\* 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**....., qui est

☒ 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 sera) remise aux fins de l'examen préliminaire international.

**Cadre n° V ÉLECTION D'ÉTATS**

Le dépôt de la présente demande d'examen préliminaire international vaut élection de tous les États contractants qui sont désignés et qui sont liés par le chapitre II du PCT.

Feuille n° ...4...

Demande internationale n°  
PCT/FR2004/001792

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 |
|------|----------|

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

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

- |                                                                                             |                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> feuille de calcul des taxes                          | 5. <input type="checkbox"/> explication de l'absence d'une signature                                           |
| 2. <input type="checkbox"/> original du pouvoir distinct                                    | 6. <input type="checkbox"/> listage des séquences sous forme déchiffirable par ordinateur                      |
| 3. <input type="checkbox"/> original du pouvoir général                                     | 7. <input type="checkbox"/> tableaux relatifs au listage des séquences sous forme déchiffirable par ordinateur |
| 4. <input type="checkbox"/> copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence : | 8. <input type="checkbox"/> 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 internationale, à quel titre l'intéressé signe.

WEBER Mathieu

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. <input type="checkbox"/> La demande d'examen préliminaire international a été reçue PLUS DE 19 mois après la date de priorité et le point 4 ou 5 n'est pas applicable.<br><input type="checkbox"/> Le déposant a été informé en conséquence. | 6. <input type="checkbox"/> La demande d'examen préliminaire international a été reçue APRÈS l'expiration du délai en vertu de la règle 54bis.1.a) et le point 7 ou 8 n'est pas applicable.                              |
| 4. <input type="checkbox"/> 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.                                                            | 7. <input type="checkbox"/> La demande d'examen préliminaire international a été reçue DANS LE DÉLAI en vertu de la règle 54bis.1.a), prorogé en vertu de la règle 80.5.                                                 |
| 5. <input type="checkbox"/> 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 EXCUSÉ en vertu de la règle 82.                                          | 8. <input type="checkbox"/> Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue après l'expiration du délai en vertu de la règle 54bis.1.a), le retard à l'arrivée est EXCUSÉ 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 :

# PCT

## RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ (chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                         |                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>POUR SUITE À DONNER</b> voir formulaire PCT/PEA/16                   |                                                                                       |
| Demande internationale No.<br>PCT/FR2004/001792                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Date du dépôt international (jour/mois/année)<br>08.07.2004             | Date de priorité (jour/mois/année)<br>09.07.2003                                      |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB<br>A61K31/40, A61K9/00, A61P25/18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                         |                                                                                       |
| Déposant<br>SANOFI-SYNTHELABO et al.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                         |                                                                                       |
| <p>1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p>3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent :</p> <p>a. <input type="checkbox"/> un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) feuilles, définies comme suit :</p> <p><input type="checkbox"/> les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607).</p> <p><input type="checkbox"/> des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme déchiffrable par ordinateur seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).</p> |                                                                         |                                                                                       |
| <p>4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° I Base de l'opinion</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° II Priorité</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VI Certains documents cités</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                         |                                                                                       |
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale<br>17.03.2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date d'achèvement du présent rapport<br>08.07.2005                      |                                                                                       |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international<br> Office européen des brevets<br>D-80288 Munich<br>Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Fonctionnaire autorisé<br>Friederich, M<br>N° de téléphone +49 89 2399- |  |



Cadre n° V
Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application Industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

|                                        |      |                |      |
|----------------------------------------|------|----------------|------|
| 1. Déclaration                         |      |                |      |
| Nouveauté                              | Oui: | Revendications | 1-30 |
|                                        | Non: | Revendications |      |
| Activité inventive                     | Oui: | Revendications |      |
|                                        | Non: | Revendications | 1-30 |
| Possibilité d'application Industrielle | Oui: | Revendications | 1-30 |
|                                        | Non: | Revendications |      |

2. Citations et explications (règle 70.7) :  
voir feuille séparée

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

Demande internationale n°

**PCT/FR2004/001792**

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**Il est fait référence aux documents suivants:**

**D1: WO 00/51563 A (SANOFI SYNTHELABO ;CHARLIER ANNE (FR);  
GILLET GERARD (FR); ANDRE F) 8 septembre 2000 (2000-09-08)**

**Sauf si spécifié autrement, les passages pertinents sont ceux mentionnés dans le rapport de recherche international.**

**Art. 33(2) L'objet des revendications 1-30 est nouveau par rapport à l'état de la technique au sens de l'article 33(2) PCT.**

**Art. 33(3) La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(3) PCT, l'objet des revendications 1-30 n'impliquant pas une activité inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT.**

**D1 décrit des compositions pharmaceutiques pour l'administration orale avec une absorption améliorée de l'amisulpride.**

**Le problème que se propose de résoudre la présente demande peut donc être considéré comme étant comment fournir une forme alternative.**

**Comme solution du problème la présente demande propose une composition à l'administration orodispersible.**

**Considérant l'enseignement qui ressort de l'état de la technique cité, le raisonnement suivant s'applique:**

**En ce qui concerne l'objet des revendications 1-30, l'attention du**

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

Demande internationale n°

**PCT/FR2004/001792**

demandeur est attirée sur le fait qu'il semble qu'il n'y ait pas de base pour une activité inventive dans la présente demande telle que déposée. En effet, la demande ne contient pas de preuves que les caractéristiques qui sont nouvelles par rapport à l'art antérieur représentent une solution au problème posé qui n'aurait pas été envisagée par l'homme du métier. Considérant l'enseignement qui ressort de l'état de la technique cité l'homme du métier ne faisait qu'une sélection d'une liste de tous les formes solides orales.

Aucun effet inattendu n'ayant été démontré, la solution proposée par les revendications 1-30 ne peut donc pas être considérée comme inventive.

La solution proposée dans la présente demande n'est donc pas considérée comme inventive dans le sens des articles 33(3) PCT.

**Art 33(4)** La présente demande remplit les conditions énoncées dans l'article 33(4) PCT, car l'objet des revendications 1-30 est considéré d'avoir une application industrielle au critère de l'article 33(4) PCT.

# TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la: COMISIÓN DE EXAMEN  
PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

WEBER. Mathieu  
SANOFI-AVENTIS  
174, Avenue de France  
FR-75013 PARIS

FRANCIA

## PCT

### NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 del PCT)

Fecha de expedición  
(día/mes/año)

08.07.2005

Referencia del expediente del solicitante o agente  
SSL0138/MW

#### NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Nº de solicitud internacional  
PCT/FR2004/001792

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)  
08.07.2004

Fecha de prioridad (día/mes/año)  
08.07.2003

Solicitante

SANOFI-SYNTHELABO et al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración encargada del examen preliminar internacional ha establecido el Informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y que le transmite en el anejo, acompañado, eventualmente, estos anejos.
2. Se está transmitiendo una copia del Informe y sus anejos, si es que los hubiera, a la Oficina Internacional para su comunicación a todas las oficinas designadas.
3. Cuando sea requerido por cualquiera de las oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del Informe (pero no de ninguno de los anejos) y transmitirá dicha traducción a esas oficinas.
4. **NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**

Para abordar la fase nacional ante cada oficina designada, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de traducción y pago de tasas nacionales) dentro del plazo de 30 meses a contar desde la fecha de prioridad (o más tarde en lo que concierne a ciertas oficinas) (artículo 39.1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el formulario PCT/IB/301).

Cuando una traducción de la solicitud internacional deba ser remitida a una oficina designada, debe comprender la traducción de cualquier anejo del Informe de examen preliminar internacional. Corresponde a la solicitante establecer la traducción en cuestión y remitirla directamente a cada oficina designada interesada.

Para más detalles acerca de los plazos aplicables y requisitos de las Oficinas designadas, véase el Volumen II de la Guía para Solicitantes de PCT.

Se señala al solicitante que el artículo 33(5) establece que los criterios de novedad, de actividad inventiva y de aplicabilidad industrial como se definen en el artículo 33(2) a (4) no sirven más que con fines del examen preliminar internacional y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes con el fin de decidir si, en ese Estado, la invención es patentable o no" (véase igualmente el artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden, por ejemplo, tener relación con excepciones a la patentabilidad, así como a las exigencias en relación a la explicación suficiente de la invención, la claridad de las reivindicaciones y su fundamento en la descripción.

Nombre y dirección postal de la administración encargada del  
examen preliminar internacional

Oficina Europea de Patentes  
D-80289 Munich  
Tél. +49 89 2369 - 0 TX: 523658 epmu d  
Fax: +49 89 2369 - 4465

Funcionario autorizado

Ledurner, Y

Tel. +49 89 2369-7013



# TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

## PCT

### INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y regla 70 del PCT)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                      |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Referencia del expediente del solicitante o del agente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>PARA ACCIÓN</b> Véase formulario PCT/PEA418                                                                                                                       |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| Solicitud internacional n°<br>PCT/FR2004/001782                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Fecha de presentación internacional (día/mes/año)<br>08.07.2004                                                                                                      | Fecha de prioridad (día/mes/año)<br>08.07.2003                                        |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP<br>A61K31/40, A61K9/00, A61P26/18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                      |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| Solicitante<br>SANOFI-SYNTHELABO et al.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                      |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| <p>1. El presente Informe preliminar internacional es el informe de examen, establecido por la Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.</p> <p>2. Este INFORME comprende hojas, incluida la presente hoja de portada.</p> <p>3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:</p> <p>a. <input type="checkbox"/> (remitido al solicitante y a la Oficina internacional) un total de      hojas, descritas a continuación:</p> <p><input type="checkbox"/> hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).</p> <p><input type="checkbox"/> hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (remitido únicamente a la Oficina internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s))      , que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).</p> <p>4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:</p> <table border="0"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Recuadro I</td> <td>Base de la opinión</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Recuadro II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Recuadro III</td> <td>No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Recuadro IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Recuadro V</td> <td>Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Recuadro VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Recuadro VII</td> <td>Defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Recuadro VIII</td> <td>Observaciones relativas a la solicitud internacional</td> </tr> </table> |                                                                                                                                                                      |                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> Recuadro I | Base de la opinión | <input type="checkbox"/> Recuadro II | Prioridad | <input type="checkbox"/> Recuadro III | No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial | <input type="checkbox"/> Recuadro IV | Falta de unidad de invención | <input checked="" type="checkbox"/> Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración | <input type="checkbox"/> Recuadro VI | Ciertos documentos citados | <input type="checkbox"/> Recuadro VII | Defectos en la solicitud internacional | <input type="checkbox"/> Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |
| <input checked="" type="checkbox"/> Recuadro I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Base de la opinión                                                                                                                                                   |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| <input type="checkbox"/> Recuadro II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Prioridad                                                                                                                                                            |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| <input type="checkbox"/> Recuadro III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial                                                                        |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| <input type="checkbox"/> Recuadro IV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Falta de unidad de invención                                                                                                                                         |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> Recuadro V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| <input type="checkbox"/> Recuadro VI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ciertos documentos citados                                                                                                                                           |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| <input type="checkbox"/> Recuadro VII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Defectos en la solicitud internacional                                                                                                                               |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| <input type="checkbox"/> Recuadro VIII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Observaciones relativas a la solicitud internacional                                                                                                                 |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| Fecha de presentación de la petición de examen preliminar internacional<br>17.03.2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Fecha de terminación del presente informe<br>08.07.2005                                                                                                              |                                                                                       |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |
| Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional<br> Oficina Europea de Patentes<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2369 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Funcionario autorizado<br>Friederich, M<br>Tel. +49 89 2369-                                                                                                         |  |                                                |                    |                                      |           |                                       |                                                                                               |                                      |                              |                                                |                                                                                                                                                                      |                                      |                            |                                       |                                        |                                        |                                                      |

# **INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional n°  
PCT/FR2004/001792

## **Recuadro I. Base del informe**

1. Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada sobre este punto.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1.b))
  - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
  - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los elementos\* de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexas al informe)*:

**Descripción, páginas:**

1-16

como se depositaron inicialmente

**Reivindicaciones, N°:**

1-30

como se depositaron inicialmente

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

3. ☐ Las modificaciones han ocasionado la anulación de:

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

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

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

\* En caso de que se aplique el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL  
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional nº  
PCT/FR2004/001792

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

1. **Declaración**

|                                 |     |                  |      |
|---------------------------------|-----|------------------|------|
| <b>Novedad</b>                  | Sí: | Reivindicaciones | 1-30 |
|                                 | No: | Reivindicaciones |      |
|                                 |     |                  |      |
| <b>Actividad inventiva</b>      | Sí: | Reivindicaciones |      |
|                                 | No: | Reivindicaciones | 1-30 |
|                                 |     |                  |      |
| <b>Aplicabilidad industrial</b> | Sí: | Reivindicaciones | 1-30 |
|                                 | No: | Reivindicaciones |      |
2. **Citas y explicaciones (Regla 70.7)**  
  
**véase hoja separada**

54

**INF RME PRELIMINAR INTERNACIONAL  
SOBRE PATENTABILIDAD  
(HOJA SEPARADA)**

**Solicitud internacional n°  
PCT/FR2004/001792**

---

**Con relación al punto V.**

**Declaración motivada en cuanto a la novedad, actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial, citas y explicaciones que apoyan esta declaración**

**Se hace referencia a los documentos siguientes :**

**D1: WO 00151563 A (SANOFI SYNTHELABO; CHARLIER ANNE (FR);  
GILLET GERARD (FR); ANDRE F) 8 septembre 2000 (2000-09-08)**

**Salvo que se especifique otra cosa, los pasajes pertinentes son los que se mencionan en el informe de búsqueda internacional.**

**Art. 33(2) El objeto de las reivindicaciones 1-30 es nuevo con relación al estado de la técnica en el sentido del artículo 33(2) PCT.**

**Art. 33(3) La presente solicitud no cumple las condiciones enunciadas en el artículo 33(3) PCT, el objeto de las reivindicaciones 1-30 no implica una actividad inventiva tal como se define en el artículo 33(3) PCT.**

**D1 describe composiciones farmacéuticas para administración oral con una absorción mejorada de amisulprida.**

**El problema que trata de resolver la presente solicitud puede por tanto considerarse como que es como proporcionar una forma alternativa.**

**Como solución del problema la presente solicitud propone una composición de administración orodispersable.**

**Considerando la enseñanza que surge del estado de la técnica mencionado, se aplica el siguiente razonamiento :**

**En lo que se refiere al objeto de las reivindicaciones 1-30, se llama la atención**

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL  
SOBRE PATENTABILIDAD  
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional nº  
PCT/FR2004/001792

del solicitante sobre el hecho de que parece que no hay base para una actividad inventiva en la presente solicitud tal como se ha depositado. En efecto, la solicitud no contiene más pruebas que las características que son nuevas con relación a la técnica anterior que representan una solución al problema planteado, que no habría sido considerado por el experto en la materia. Considerando la enseñanza que surge del estado de la técnica citado, el experto en la materia no haría más que una selección de una lista de todas las formas sólidas orales.

No habiéndose demostrado ningún efecto inesperado, la solución propuesta por las reivindicaciones 1-30 no puede por tanto considerarse como inventiva.

La solución propuesta en la presente solicitud no se considera por tanto como inventiva en el sentido de los artículos 33(3) PCT.

**Art 33(4)** La presente solicitud cumple las condiciones enunciadas en el artículo 33(4) PCT, puesto que el objeto de las reivindicaciones 1-30 se considera que tiene una aplicación industrial según el criterio del artículo 33(4) PCT.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06001307 00000000

Folios: 57

Fecha (MM/AA): 2006-01-06 16:46:22

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 261  
FECHA : ENERO 3 DE 2006

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 27483194 | 03/01/2006 | 41,063,280.00 |

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

| CANT. CONTABILITICO       | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.       |
|                           | TOTAL :                             | 463,000.00     |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

060 14775-841-006-1

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL  
TRAMITE**

|                                                                                        | USUARIO               | RADIADOR |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|
| <b>PATENTE DE INVENCION</b>                                                            | ( )                   | ( )      |
| <b>MODELO DE UTILIDAD</b>                                                              | ( )                   | ( )      |
| - 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                                        | ( )                   | ( )      |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                    | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )      |

|                                                                                                             |                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----|
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> ( )                                                                                |                       |     |
| - 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                                                             | ( )                   | ( ) |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                         | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( ) |

|                                                                                     |                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----|
| <b>ESQUEMA DE TRAZADO</b> ( )                                                       |                       |     |
| - 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                                     | ( )                   | ( ) |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                 | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( ) |

Firma Responsable.

Fecha:

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten date: 06 de enero]*

59.  
58

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
FERRERO EMILIO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
SANOFI-AVENTIS

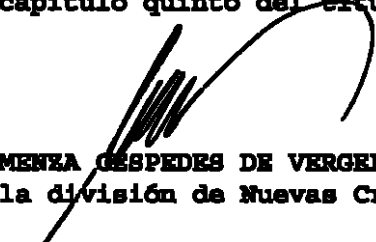
|            |                            |               |
|------------|----------------------------|---------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 6 1307        |
|            | Solicitud internacional    | FR2004/001792 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 09/02/2006    |
|            | Trámite                    | 11            |
|            | Evento                     | 379           |
|            | Actuación                  | 430           |
|            | Oficio No.                 | 2667          |

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

1. 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 No.10 de 2001.

  
ALIX CARMONA GÁSPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 03 MAR. 2006  
jramos