



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-38072

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Uso de un derivado de pirazol para preparar
medicamentos para la prevención y el tratamiento de
la displasia y las enfermedades asociadas con la
displasia y/o la afección.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/154, 31/4178, 31/5415,
A61K 31/366, 45/06, A61P 3/00, 1/16, 3/06, 3/04, 9/00

71. SOLICITANTE unofi - Alzites

DOMICILIO Konig, Franco

74. APODERADO José Patino Leyra

22. BOGOTÁ, D. C., 21 de Abril de 2006

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

94-OS-06

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Dirección: 174, avenue de France,
F-75013 Paris, Francia
Nacionalidad o Domicilio: Paris, Francia
Lugar de Constitución: Francia

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.930 616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **ARNONE Michéle**

Dirección: 39, rue Baudelaire

Nacionalidad o Domicilio: Fr. 31520 Ramonville Saint-Agne, Francia

Folio 2

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/FR2004/002715

Fecha Octubre 22 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/046689 A1

Fecha Mayo 26 de 2005

⑥ **Título (54) USO DE UN DERIVADO DE PIRAZOL PARA PREPARAR MEDICAMENTOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA DISPLIDEMIA Y LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA DISPLIDEMIA Y/O LA OBESIDAD.**

Abip3/00, 1/16, 3/06, 3/04, 9/00

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K32/454, 31/454, 31/4178, 31/5415, 31/356, 45/06

⑧

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Francia
Francia
Francia
Francia

(32) Fecha

Octubre 24, 2003
Diciembre 15, 2003
Febrero 5, 2004
Marzo 26, 2004

(31) Numero de Solicitud

0312553
0314763
0401193
0403252

⑨

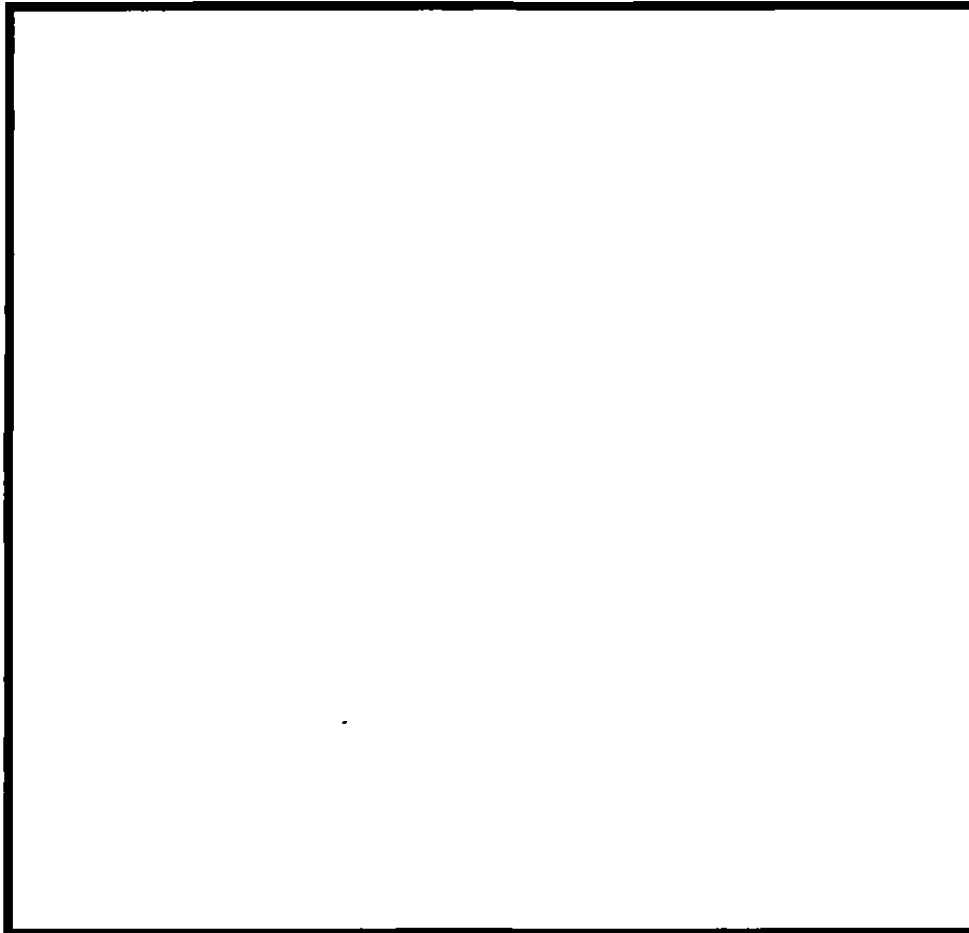
Comprobante de pago

Fecha

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

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

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
HERBERT Jean Marc	10 rue de l 'Amandier,	FR-32170Tournefeuille, Francia
HESHMATI Hassan Massoud	1815 J.F.K. Boulevard #2514	Philadelphia PA 19103 Estados Unidos de América
JANIAK Philip	3 Chemin de la Piocherie.	FR-91190 Gif Sur Yvette, Francia
BENSAID Mohammed	2 Allée des Terrasses de Fontcaude	FR- 34990 JUVIGNAC, Francia

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
26 mai 2005 (26.05.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/046689 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/454, 31/4178, 31/5415, 31/366,
45/06, A61P 3/00, 1/16, 3/06, 3/04, 9/00

(74) Mandataire : TSITINI-SOULEAU, Maria;
Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/002715

(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, GR, GU, 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, NL, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TI, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) Date de dépôt international :
22 octobre 2004 (22.10.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0312553 24 octobre 2003 (24.10.2003) FR
0314763 15 décembre 2003 (15.12.2003) FR
0401193 5 février 2004 (05.02.2004) FR
0403252 26 mars 2004 (26.03.2004) 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

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

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ARNONE,
Michèle [FR/FR]; 39, rue Bandelaire, F-31520 Ramonville
Saint-Agne (FR). BENSARD, Mohammed [MA/FR]; 2,
allée des Terrasses de Pontcaude, F-34990 Juvignac (FR)
HERBERT, Jean-Marc [FR/FR]; 10, rue de l'Amandier,
F-31170 Tourmajou (FR). HESHMATI, Hassan, Mas-
soud [IR/US]; 1815 J.F.K. Boulevard #2514, Philadelphia,
PA 19103 (US). JANIAK, Philip [FR/FR]; 3, chemin de la
Piocherie, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR).

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 13 octobre 2005

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: USE OF A PYRAZOLE DERIVATIVE FOR PREPARING MEDICAMENTS FOR THE PREVENTION AND THE
TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA AND ILLNESSES ASSOCIATED WITH DYSLIPIDEMIA AND/OR OBESITY

(54) Titre : UTILISATION D'UN DERIVE DU PYRAZOLE POUR LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES DYSLIPI-
DEMIES ET DES MALADIES ASSOCIEES AUX DYSLIPIDEMIES ET/OU A L'OBESITE

(57) Abstract: The invention relates to the use of an antagonistic compound of cannabinoid receptors CB₁, said compound being
derived from pyrazole and used alone or associated with another active ingredient, for preparing medicaments for the prevention and
treatment of dyslipidemia and illnesses associated with dyslipidemia and/or obesity, such as the metabolic syndrome, cardiovascular
risks and hepatic diseases.

(57) Abrégé : Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le ri-
monabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, seul ou associé à un autre
principe actif, pour la préparation de médicaments utiles dans la prévention et le traitement des dyslipidémies et des maladies asso-
ciées aux dyslipidémies et/ou à l'obésité telles que le syndrome métabolique, les risques cardiovasculaires et les maladies hépatiques.

WO 2005/046689 A3

4
4

UTILISATION D'UN DERIVE DU PYRAZOLE POUR LA PREPARATION DE
MEDICAMENTS UTILES DANS LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES
DYSLIPIDEMIES ET DES MALADIES ASSOCIEES AUX DYSLIPIDEMIES
ET/OU A L'OBESITE.

5

La présente invention a pour objet l'utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, pour la préparation de médicaments utiles dans la prévention et le traitement des dyslipidémies et des maladies associées aux dyslipidémies et/ou à l'obésité telles que, notamment, le syndrome métabolique, ainsi que les risques cardiovasculaires et les risques hépatiques.

10

La dyslipidémie est définie par une élévation des triglycérides, du LDL-c (de l'anglais Low Density Lipoprotein Cholesterol), par une concentration basse de HDL-c (de l'anglais High Density Lipoprotein Cholesterol), par l'augmentation du rapport cholestérol total/HDL-c, par la présence de particules de petites tailles de LDL. Cette dyslipidémie, souvent présente chez le sujet obèse, est également reconnue comme ayant un profil athérogénique, c'est à dire qui majore le risque de maladie athéromateuse.

15

L'obésité est aujourd'hui reconnue comme l'un des problèmes majeurs de santé publique. Corrélée avec un nombre important de maladies cardiovasculaires notamment l'artériosclérose, le diabète, des maladies hépatiques, notamment la stéatohépatite non-alcoolique, des cancers, des désordres respiratoires, elle est associée à un accroissement du taux de mortalité. Les coûts annuels engendrés par les complications somatiques de l'obésité sont estimés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à un tiers du budget mondial de la santé.

20

Le syndrome métabolique fait référence à un ensemble de facteurs de risques incluant les dyslipidémies (taux faible de HDL-c, taux élevé de triglycérides), l'augmentation de la circonférence abdominale/obésité, mais aussi la résistance à l'insuline (hyperglycémie à jeun), et l'hypertension artérielle. Ce syndrome affecte plusieurs millions de personnes au monde, les exposant à un plus grand risque de développer un diabète avec ses complications d'insuffisance rénale et de rétinopathie, ou de provoquer une maladie cardiovasculaire telle que coronaropathie, insuffisance coronaire, infarctus du myocarde, angor, athérosclérose, artériosclérose, accident vasculaire cérébral, thromboses, athérothromboses ou glaucome, ou encore une maladie hépatique telle que stéatose, stéatohépatite non alcoolique, ou dégénérescence graisseuse non alcoolique du foie. Par l'amélioration de chaque paramètre du syndrome métabolique, particulièrement par la prévention et le traitement des éléments

25

30

35

constitutifs de la dyslipidémie et de l'obésité, la prévention et le traitement du syndrome métabolique de patients à risque peuvent contribuer à diminuer l'apparition de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 ou encore de maladies hépatiques.

La définition du syndrome métabolique n'est pas mondialement unifiée, celle donnée par le National Cholesterol Education Program (NCEP, USA), dans le cadre d'un groupe d'experts ATP III (de l'anglais Adult Treatment Panel III) retient les critères listés dans le tableau suivant. Les patients ont un syndrome métabolique lorsqu'ils remplissent au moins 3 des 5 critères indiqués : augmentation de la circonférence abdominale/obésité, dyslipidémie, hypertension artérielle, hyperglycémie.

TABEAU 1

ATP III	
Circonférence abdominale	Tour de taille :
	Hommes > 102 cm Femmes > 88 cm
Lipides	Triglycérides (TG) :
	≥ 150 mg/dl
	HDL-c (de l'anglais High Density Lipoprotein cholesterol)
	Hommes < 40 mg/dl Femmes < 50 mg/dl
Pression sanguine	≥ 130/85mm Hg
Glycémie à jeun	≥ 110 mg/dl

Selon la présente invention, par antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes dérivés du pyrazole, on entend un composé choisi parmi le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide dont la dénomination commune internationale est rimonabant, décrit dans le brevet européen 656354 et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, décrit dans le brevet européen 1150961.

Des études cliniques réalisées avec le rimonabant ont montré qu'il agit sur la prise alimentaire sur le plan quantitatif et qualitatif et réduit le poids corporel de patients obèses (G. Le Fur, 2003, 35, First European Workshop on Cannabinoid Research, Madrid, Spain, 4-5 avril 2003 et Heshmati H.M. et al., Obesity Research, 2001, 9 (suppl. 3), 70.

Il a maintenant été trouvé qu'un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivés du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, présente des propriétés hypolipidémiantes (chez le sujet dyslipidémique) pouvant ainsi contribuer à faire décroître le syndrome métabolique chez les patients présentant ce syndrome, et diminue les risques de maladies cardiovasculaires et de maladies hépatiques associés à l'obésité et/ou aux dyslipidémies.

Ainsi, selon la présente invention, un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, peut être utilisé pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir et traiter les dyslipidémies et le syndrome métabolique, plus particulièrement un tel composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes peut être utilisé pour traiter et prévenir les risques de maladies cardiovasculaires et de maladies hépatiques associés à l'obésité et/ou aux dyslipidémies.

Par risques cardiovasculaires associés aux dyslipidémies et/ou à l'obésité, on entend les maladies cardiovasculaires telles que : coronaropathie, insuffisance coronaire, athérosclérose, artériosclérose, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, angor, thromboses, athérothromboses ou glaucome.

Par maladies hépatiques, associées aux dyslipidémies et/ou à l'obésité, on entend : la stéatose hépatique, la stéatohépatite non-alcoolique, la dégénérescence graisseuse non alcoolique du foie (en anglais : Non Alcoholic Fatty Liver Disease).

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention contiennent une dose efficace d'un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse,

topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prévention ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

5 Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes
10 d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

Les formes pour l'administration orale telles que les gélules ou comprimés sont préférées.

15 Plus particulièrement, on préfère des gélules ou des comprimés contenant le rimonabant à une dose comprise entre 5 et 50 mg, plus particulièrement les doses de 5 et 20 mg.

Pour l'utilisation selon la présente invention, un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, peut être associé
20 à un autre principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :

- un antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II, seul ou associé à un diurétique ;

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion, seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;

25 - un antagoniste calcique ;

- un bêta-bloquant seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;

- un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;

- un antidiabétique ;

- un autre agent anti-obésité.

30 Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association un antagoniste des récepteurs CB_1 aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, et un autre principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :

35 - un antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II, seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion, seul ou associé à un diurétique ;
- un antagoniste calcique ;
- un bêta-bloquant seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
- un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;
- un antidiabétique ;
- un autre agent anti-obésité.

5

10

Par antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II, on entend un composé tel que candésartan cilexetil, éprosartan, irbésartan, losartan potassium, olméésartan médoxomil, telmisartan, valsartan, chacun de ces composés pouvant être lui-même associé à un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide.

15

Par inhibiteur de l'enzyme de conversion, on entend un composé tel que alacépril, bénazépril, captopril, cilazapril, énalapril, énalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, périndopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, trandolapril, zofénopril, chacun de ces composés pouvant lui-même être associé à un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide ou l'indapamide ou à un antagoniste calcique tel que l'amlodipine, le diltiazem, le félodipine ou le vérapamil.

20

Par antagoniste calcique, on entend un composé tel que amlodipine, aranidipine, bénidipine, bépridil, cilnidipine, diltiazem, éfonidipine hydrochloride éthanol, fasudil, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine hydrochloride, manidipine, mibéfradil hydrochloride, nicardipine, nifédipine, nilvadipine, nimodipine, nisoldipine, nîtrendipine, térodiline, vérapamil.

25

Par bêta-bloquant, on entend un composé tel que acébutolol, alprénolol, amosulalol, arotinolol, atéanolol, béfimolol, bétaxolol, bévantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufétolol, bunitrolol, butofilolol, carazolol, cartéolol, carvedilol, cloranolol, épanolol, esmolol, indénolol, labétalol, landiolol, lévobunolol, lévopropolol, mépindolol, métipranolol, métoprolol, nadolol, nébivolol, nifénalol, nipradilol, oxprénolol, penbutolol, pindolol, propanolol, salmétérol, sotalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, xamotérol, xibénolol.

30

Par antihyperlipémiant ou antihypercholestérolémiant, on entend un composé choisi parmi les fibrates tels que alufibrate, béclobrate, bézafibrate, ciprofibrate, clinofibrate, clofibrate, étofibrate, fénofibrate ; les statines (inhibiteurs de HMG-CoA reductase), telles que atorvastatine, fluvastatine sodium, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, ou un composé tel que acipimox, aluminum nicotinate, azacostérol, cholestyramine, dextrothyroxine, méglutol, nicéritrol, nicoclonate, acide nicotinique, bêta-sitosterin, tiadénol. Plus particulièrement, la présente invention a pour

35

objet une composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant, l'atorvastatine ou la pravastatine, ou préférentiellement le rimonabant et la simvastatine.

5 Par antidiabétique, on entend un composé appartenant à l'une des classes suivantes : les sulfonylurées, les biguanidines, les inhibiteurs d'alpha glucosidase, les thiazolidinedione, les méglitinides, tel que acarbose, acétohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibenclamide, glibornuride, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone, glisoxepide, glybuzole, glymidine, métahexamide, métformin, miglitol, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone, tolazamide, tolbutamide, troglitazone, voglibose.

10 Par autre agent anti-obésité, on entend un composé tel que amfépramone, benfluorex, benzphétamine, indanorex, mazindole, méfénorex, méthamphétamine, D-norpseudoéphédrine ou un autre antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes.

Tout particulièrement, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant et un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, notamment l'irbesartan, le losartan ou le valsartan. Plus particulièrement, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant et l'irbesartan ou le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et l'irbesartan, ainsi qu'une composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant, 15 l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide ou le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide.

20 Selon un autre mode de réalisation particulier, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant et la simvastatine.

25 Selon un autre aspect de l'invention, l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, et l'autre principe actif associé peuvent être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

30 On entend par "utilisation séparée" l'administration, en même temps, des deux composés de la composition selon l'invention, chacun compris dans une forme pharmaceutique distincte.

On entend par "utilisation étalée dans le temps", l'administration successive, du premier composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique, puis, du deuxième composé de la composition selon l'invention, 35 compris dans une forme pharmaceutique distincte.

Dans le cas de cette "utilisation étalée dans le temps", le laps de temps écoulé entre l'administration du premier composé de la composition selon l'invention et l'administration du deuxième composé de la même composition selon l'invention n'excède généralement pas 24 heures, il peut être supérieur si l'un ou l'autre des composés est présenté dans une formulation pharmaceutique permettant, par exemple, une administration hebdomadaire.

Les formes pharmaceutiques, comprenant soit un seul des composés constitutifs de la composition selon l'invention soit l'association des deux composés, ou le cas échéant de trois composés, qui peuvent être mises en œuvre dans les différents types d'utilisations décrites ci-dessus, peuvent par exemple être appropriées à l'administration orale, nasale, parentérale ou transdermique.

Aussi, dans le cas d'une "utilisation séparée" et d'une "utilisation étalée dans le temps", deux formes pharmaceutiques distinctes peuvent être destinées à la même voie d'administration ou à une voie d'administration différente (orale et transdermique ou orale et nasale ou parentérale et transdermique etc).

L'invention concerne donc également une trousse contenant un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, et un autre principe actif ou, le cas échéant, deux principes actifs associés dans laquelle ledit antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, et ledit principe actif ou, le cas échéant, deux principes actifs associés sont dans des compartiments distincts et dans des conditionnements semblables ou différents, et sont destinés à être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

EXEMPLE 1 : Action du rimonabant sur les taux sériques de lipides chez la souris obèse.

On a étudié l'effet d'un traitement à long terme (2 mois) par le rimonabant, chez des souris ayant une obésité établie.

L'étude a été réalisée chez des souris recevant soit un régime alimentaire normal soit un régime alimentaire gras. L'obésité s'est développée chez les souris recevant un régime gras et elle s'est stabilisée après 5 mois. On a alors divisé les souris en 3 groupes:

groupe 1 : maintien du régime alimentaire gras et traitement par voie orale pendant 2 mois par du rimonabant à 10 mg/kg/jour, dans de l'eau avec 0,1 % de Tween 80 (véhicule) ;

groupe 2 : maintien du régime alimentaire gras et administration du véhicule (eau + 0,1 % de Tween 80) ;

groupe 3 : retour à un régime alimentaire normal et administration du véhicule (eau + 0,1 % de Tween 80) ;

5 le groupe 4 est constitué de souris recevant dès le début un régime alimentaire normal et le véhicule.

Après 5 mois de régime gras, les souris montraient un gain de poids de 46 % et une augmentation marquée des taux sériques de leptine, insuline, glucose et cholestérol total.

10 On a mesuré pour ces souris obèses les taux de HDLc (de l'anglais : high density lipoprotein cholesterol) et de LDLc (de l'anglais : low density lipid cholesterol) et on a observé une augmentation de ces taux, accompagné d'une diminution du rapport HDLc/LDLc.

15 Après 2 mois de traitement par le rimonabant, le poids des souris du groupe 1 a diminué de $34,5 \pm 0,8$ g, c'est à dire dans les mêmes proportions que celui des souris du groupe 3 ramenées à un régime alimentaire normal ($33,7 \pm 0,6$ g).

De même, après 2 mois de traitement par le rimonabant, les souris du groupe 1 ont montré une réduction des taux sériques de leptine, d'insuline et de glucose ; de la même façon ces taux ont été réduits pour les souris du groupe 3.

20 Les données mesurées lors des dosages des triglycérides et des lipoprotéines du cholestérol sont reportées dans les tableaux ci-après :

TABLEAU 2
Distribution des triglycérides et du cholestérol chez les souris obèses après
25 2 mois de traitement ou retour à un régime normal.

Groupe	n	Triglycérides mmol/L	Cholestérol total g/L
1	28	$0,74 \pm 0,04$	$1,73 \pm 0,07 \#$
2	74	$0,93 \pm 0,03 *$	$2,04 \pm 0,04 *$
3	9	$0,72 \pm 0,03$	$1,21 \pm 0,05$
4	31	$0,78 \pm 0,03$	$1,15 \pm 0,02$
		* : $p < 0,001$ vis à vis autres groupes	* : $p < 0,001$ vis à vis autres groupes # : $p < 0,01$ vis à vis groupes 3 et 4

On a réalisé un essai clinique pendant 4 semaines sur 287 patients obèses dont l'index de masse corporelle (en anglais BMI : body mass index) était compris entre 30 et 40. Après avoir reçu le placebo pendant 2 semaines, les patients ont été randomisés pour recevoir des doses de 5, 10 ou 20 mg/jour de rimonabant ou le placebo.

Une visite de contrôle a été effectuée 4 semaines après la fin du traitement.

Pendant la durée de l'étude, on a demandé aux patients de suivre un régime hypocalorique (déficit de 500 kcal/jour).

Les résultats observés à la fin du traitement sont rapportés dans le tableau suivant :

TABLEAU 4

Groupe traitement	Perte de poids (kg)	Diminution des triglycérides $\geq 10\%$	Augmentation du HDLc $\geq 10\%$	Glycémie mMol/L	Amélioration du syndrome métabolique
Placebo	1,1	34 %	34 %	+ 0,26	19 %
5 mg/j	3,4 *	36 %	43 %	- 0,09 **	42 %
10 mg/j	3,7 *	34 %	45 %	- 0,02 ***	39 %
20 mg/j	4,5 *	51 %	44 %	+ 0,03	21 %

* $p < 0,005$ vis-à-vis du groupe placebo.

** $p < 0,01$ vis-à-vis du groupe placebo.

*** $p < 0,05$ vis-à-vis du groupe placebo.

On constate que la diminution de poids chez les sujets traités par le rimonabant s'accompagne d'une tendance à la diminution des triglycérides ainsi qu'à l'augmentation des HDLc. Parallèlement, la glycémie reste stable ou diminue discrètement pour les patients des groupes traités par le rimonabant, alors que la glycémie des patients du groupe placebo augmente.

On a ainsi observé chez les patients obèses l'influence du traitement par le rimonabant sur différents paramètres biologiques, pris en compte dans l'évaluation du syndrome métabolique tels que définis par ATP III. Ceci se traduit par une tendance à l'amélioration du syndrome métabolique chez les patients traités par le rimonabant.

EXEMPLE 3 : Action du rimonabant sur les paramètres lipidiques et la prévalence du syndrome métabolique en clinique, après 12 mois de traitement.

L'étude clinique Rio Lipids, menée pendant 12 mois chez 1036 sujets obèses avec dyslipidémies compare l'effet du rimonabant à la dose de 20 mg versus un produit placebo dans la réduction du poids, l'amélioration des paramètres lipidiques et la

prévalence du syndrome métabolique. Le groupe traité et le groupe placebo sont soumis à un régime alimentaire hypocalorique.

5 Les sujets traités par le rimonabant à la dose de 20 mg pendant 12 mois présentent une perte de poids supérieure de $6,3 \pm 0,5$ kg à celle observée dans le groupe placebo ($p \leq 0,001$).

Dans cette même population, l'augmentation du taux d'HDL-c dépasse de $11,3 \pm 1,7$ % celle observée dans le groupe placebo.

La baisse du taux de triglycérides dans le groupe traité dépasse de $12,2 \pm 3,7$ ($p < 0,001$) celle du groupe placebo.

10 On a également constaté une augmentation de l'adiponectine de $5,8 \pm 2,7$ $\mu\text{g/ml}$ à $8,2 \pm 4,2$ $\mu\text{g/ml}$ au terme de l'année de traitement par le rimonabant à la dose de 20 mg.

L'adiponectine reflète l'état d'insulinorésistance : la variation de son taux est inversement proportionnelle à celui de l'insulinorésistance. Ainsi, dans le cas présent, l'augmentation du taux d'adiponectine indique la diminution du taux d'insulino-
15 résistance.

Enfin, dans le groupe traité par le rimonabant, 60,2 % des patients cessent de présenter les caractéristiques du syndrome métabolique, alors que la proportion est de 40,4 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Ainsi, le groupe placebo étant soumis au même régime alimentaire hypocalorique que le groupe traité, il apparaît que le rimonabant a un effet propre sur la diminution du syndrome métabolique.

Ainsi, dans un essai clinique durant un an, on observe l'action du rimonabant sur les paramètres de la dyslipidémie, sur plusieurs éléments constitutifs du syndrome métabolique et sur le syndrome métabolique lui-même.

25 **EXEMPLE 4 : Effet du rimonabant sur la stéatose et la stéatohépatite chez le rat obèse.**

L'effet du rimonabant sur la stéatose et la stéatohépatite a été étudié chez les rats Zucker obèses fa/fa.

Les rats Zucker obèses fa/fa, dont les récepteurs de la leptine sont fonctionnellement défectueux, montrent une obésité associée à l'hyperleptinémie, l'hyperinsulinémie, la dyslipidémie et présentent une stéatohépatite.
30

Pour cette étude 3 groupes sont constitués :

- Groupe rats minces/véhicule : rats Zucker minces traités par le véhicule (eau et 0,1 % Tween 80).
 - Groupe rats obèses/véhicule : rats Zucker obèses fa/fa traités par le véhicule (eau et 0,1 % Tween 80).
- 35

- Groupe rats obèses/rimonabant : rats Zucker obèses fa/fa traités par voie orale pendant 2 mois par le rimonabant à 30 mg/kg/jour, dans le véhicule (eau et 0.1% Tween 80).

5 . Après 2 mois de traitement, on mesure pour chaque rat le poids corporel et le poids du foie et on réalise une analyse histopathologique de la charge graisseuse des foies.

Les résultats montrent que le rapport des poids foie/corps est 41% plus élevé chez le groupe de rats obèses/véhicule en comparaison avec le groupe de rats minces/véhicule.

10 Le traitement des rats obèses fa/fa par le rimonabant réduit de 80% l'augmentation du rapport des poids foie/corps, observée chez les rats du groupe obèses/véhicule, pour atteindre un rapport d'une valeur comparable à celle observée chez le groupe de rats minces/véhicule (Tableau 5).

TABLEAU 5

15 Réduction du rapport des poids foie/corps chez les rats Zucker obèses fa/fa après un traitement de 2 mois par le rimonabant

	Animaux / traitement	Nombre d'animaux	Rapport des poids de foie/corps (%)
20	Rats minces / véhicule	12	3.48 ± 0.13
	Rats obèses / véhicule	12	4.92 ± 0.14 **
25	Rats obèses / rimonabant	10	3.86 ± 0.07 ##

** : p< 0.01 comparé au groupe rats minces / véhicule

: p< 0.01 comparé au groupe rats obèses / véhicule.

30 Les analyses histopathologiques de la surcharge graisseuse des foies montrent que les foies du groupe de rats obèses/véhicule, présentent une surcharge graisseuse importante. Le traitement de ces rats par le rimonabant induit une disparition de cette surcharge graisseuse. Les coupes de foies du groupe de rats obèses/rimonabant montrent un profil histologiquement comparable à celui des coupes de foies du groupe de rats minces/véhicule. Ces données montrent que le traitement par le rimonabant réduit fortement la surcharge graisseuse du foie des rats obèses fa/fa, c'est à dire la

35 stéatose hépatique.

EXEMPLE 5 : Action du rimonabant et de l'irbesartan sur les taux plasmatiques de lipides chez le rat obèse.

L'effet du rimonabant seul ou en association avec l'irbesartan a été étudié chez le rat Zucker obèse fa/fa. Pour cette étude, 7 groupes ont été constitués :

- groupe 1 : rats Zucker minces traités par le véhicule,
- groupe 2 : rats Zucker obèses fa/fa traités par le véhicule,
- groupe 3 : rats Zucker obèses fa/fa traités par le rimonabant à 1 mg/kg/jour,
- groupe 4 : rats Zucker obèses fa/fa traités par le rimonabant à 3 mg/kg/jour *per os*,
- groupe 5 : rats Zucker obèses fa/fa traités par l'irbesartan à 3 mg/kg/jour *per os*,
- groupe 6 : rats Zucker obèses fa/fa traités par le rimonabant à 1 mg/kg/jour *per os* et l'irbesartan 3 mg/kg/jour *per os*,
- groupe 7 : rats Zucker obèses fa/fa traités par le rimonabant à 3 mg/kg/jour *per os* et l'irbesartan 3 mg/kg/jour *per os*.

Après 3 mois de traitement, l'association rimonabant + irbesartan réduit significativement les taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides chez les rats Zucker obèses fa/fa.

On constate une synergie d'effet entre le rimonabant et l'irbesartan. L'administration des 2 composés associés améliore le rapport HDLc/LDLc pour les animaux traités.

EXEMPLE 6 : Composition pharmaceutique.

Pour l'administration aux patients, le rimonabant est formulé dans des compositions pharmaceutiques qui sont préparées par granulation humide.

CONSTITUANTS		
Rimonabant micronisé	20,0 mg	5,0 mg
Amidon de maïs	67,50 mg	45,0 mg
Lactose monohydrate	111,66 mg	82,8 mg
Povidone *	5,25 mg	3,5 mg
Croscarmellose de sodium	18,75 mg	12,5 mg
Laurylsulfate de sodium	0,34 mg	0,2 mg
Cellulose microcristalline	75,0 mg	50,0 mg
Stéarate de magnésium	1,50 mg	1 mg
Comprimé terminé à	300 mg	200 mg

* La Povidone est définie dans la Pharmacopée Européenne comme suit : poly(1-(2-oxo-1-pyrrolidiny)éthylène) et est constituée de polymères linéaires de 1-vinylpyrrolidin-2-one.

Les comprimés sont préférentiellement enrobés en utilisant un excipient approprié.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement et la prévention des maladies associées à l'obésité et/ou aux dyslipidémies choisies parmi le syndrome métabolique, les risques cardiovasculaires, les maladies hépatiques.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement de dyslipidémies.
3. Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement du syndrome métabolique.
4. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement des risques cardiovasculaires associés à l'obésité et/ou aux dyslipidémies.
5. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement des maladies hépatiques associées à l'obésité et/ou aux dyslipidémies.
6. Utilisation selon la revendication 5 pour la prévention et le traitement de la stéatose et/ou de la stéatohépatite non-alcoolique.
7. Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle l'antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes est associé à un autre principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :
 - un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
 - un inhibiteur de l'enzyme de conversion, seul ou associé à un diurétique ;
 - un antagoniste calcique ;
 - un bêta-bloquant seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
 - un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;
 - un antidiabétique ;
 - un autre agent anti-obésité.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans laquelle le composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes est le rimonabant.
9. Utilisation selon la revendication 8 dans laquelle le rimonabant est utilisé à une dose comprise entre 5 mg et 50 mg.
10. Composition pharmaceutique contenant en association un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-

- (4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et un autre principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :
- un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
 - 5 - un inhibiteur de l'enzyme de conversion, seul ou associé à un diurétique ;
 - un antagoniste calcique ;
 - un bêta-bloquant seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
 - un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;
 - un antidiabétique ;
 - 10 - un autre agent anti-obésité.
11. Composition pharmaceutique, selon la revendication 10, contenant en association un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, seul ou associé à un diurétique.
- 15 12. Composition pharmaceutique, selon la revendication 11, contenant en association le rimonabant et l'irbesartan.
13. Composition pharmaceutique, selon la revendication 11, contenant en association le rimonabant, l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide.
- 20 14. Composition pharmaceutique, selon la revendication 10, contenant en association un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et un inhibiteur de l'enzyme de conversion, seul ou associé à un diurétique.
- 25 15. Composition pharmaceutique, selon la revendication 10, contenant en association un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et un antagoniste calcique.
- 30 16. Composition pharmaceutique, selon la revendication 10, contenant en association un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et un bêta-bloquant, seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique.
- 35 17. Composition pharmaceutique, selon la revendication 10, contenant en association un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes choisi parmi le rimonabant et

le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant.

18. Composition pharmaceutique, selon la revendication 10, contenant en association un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et un antidiabétique.
19. Composition pharmaceutique selon la revendication 18 contenant en association le rimonabant et la simvastatine.
20. Composition pharmaceutique, selon la revendication 10, contenant en association un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et un autre agent anti-obésité.
21. Trousse contenant un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et un autre principe actif choisi parmi les principes actifs de l'une des classes thérapeutiques suivantes :
 - un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
 - un inhibiteur de l'enzyme de conversion, seul ou associé à un diurétique ;
 - un antagoniste calcique ;
 - un bêta-bloquant seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
 - un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;
 - un antidiabétique ;
 - un autre agent anti-obésité.

A61P3/00	A61P1/16	A61P3/06	A61P3/04	A61P9/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)				
IPC 7 A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)				
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, CANCERLIT				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	XP002283450 Retrieved from the Internet: URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00029835?order=1 [retrieved on 2002-11]	1,2,8		
A	the whole document	9		
X	FR 2 758 723 A (SANOFI SA) 31 July 1998 (1998-07-31) page 1, line 3 - line 23 page 3, line 10 - page 4, line 19	1-6,8,9		
Y	claims 1,5,6,10-12,19,22,30 page 9, lines 14-18 page 11, lines 1-6	1-6,8,9		
	----- -/-			
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
13 June 2005		29. 08. 2005		
Name and mailing address of the ISA		Authorized officer		
European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Cielen, E		

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim no.
X	WO 00/46209 A (SANOFI SYNTHELABO ; BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTINEZ) 10 August 2000 (2000-08-10)	1-6
Y	page 2, line 1 - line 13 page 9, line 1 - line 28 page 11, line 1 - line 6 page 11, line 33 - page 12, line 20 claims 1,11,12	1-6
X	----- WO 02/28346 A (AVENTIS PHARMA S.A; PIOT-GROSJEAN, ODILE; PICAUT, PHILIPPE; PETITET, F) 11 April 2002 (2002-04-11) page 1, lines 5-7,19-25 page 28, lines 4-8 page 30, lines 9-15 page 32, lines 1-5 claim 1	1-6,8,9
X	----- WO 01/24798 A (SANOFI-SYNTHELABO; BOURRIE, BERNARD; CASELLAS, PIERRE) 12 April 2001 (2001-04-12) page 1, lines 7-12 page 1, line 30 - page 2, line 18 page 2, line 29 - page 3, line 4 claims 1,2	1,4,8,9
A	----- ABATE NICOLA: "Obesity as a risk factor for cardiovascular disease" AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, vol. 107, no. 2 PART A, 23 August 1999 (1999-08-23), pages 12S-13S, XP002329573 ISSN: 0002-9343 page 12S, column 1, paragraph 1 page 12S, column 1, paragraph 4 - column 2, paragraph 1 page 13S, column 1, paragraph 4	
A	----- BEERS M.H., BERKOW M.D.: "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, seventeenth edition" 1999, MERCK RESEARCH LABORATORIES, WHITEHOUSE STATION, N.J. , XP002329574 page 58 - page 62	
	----- -/--	

Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 03/087037 A (HAGMANN WILLIAM K ; LIN LINUS S (US); MERCK & CO INC (US); SHAH SHRENI) 23 October 2003 (2003-10-23) page 4, line 16 - page 5, line 5 page 30, line 22 page 25, line 21 - line 23 page 31, line 25 - line 28 page 37, lines 3-8 page 37, line 26 - page 38, line 12 page 39, lines 24-26 page 42, lines 10-17 page 43, line 30 - page 46, line 11	1-6,8,9
Y	WO 03/077847 A (ARMSTRONG HELEN M ; GUTHIKONDA RAVINDRA N (US); HAGMANN WILLIAM K (US)) 25 September 2003 (2003-09-25) page 3, line 30 - page 4, line 20 page 73, line 32 - page 74, line 12 page 74, line 32 - page 75, line 14 page 76, lines 28-31 page 79, lines 11-18 page 81, line 1 - page 82, line 31	1-6,8,9
P,X	"KARDIOVASKULAERES RISIKOMANAGEMENT MIT RIMONABANT GEGEN UEBERGEWICHT UND RAUCHEN CARDIOVASCULAR RISK MANAGEMENT: RIMONABANT AGAINST OVERWEIGHT AND SMOKING" DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG, DEUTSCHER APOTHEKER ZEITUNG, STUTTGART, DE, vol. 144, no. 12, 18 March 2004 (2004-03-18), pages 48-50, XP008031411 ISSN: 0011-9857 abstract page 48, column 1, paragraph 1 - page 49, column 2, paragraph 1	1-4,8,9
E	WO 2005/020992 A (SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH) 10 March 2005 (2005-03-10) page 1, lines 6-12 page 3, line 31 - page 4, line 6 page 5, lines 16-25 page 6, lines 6-38 page 7, lines 29-34 claims 1-3	1-6,8
	----- -/--	

P,X	WO 2004/009015 A (MERCK & CO., INC; BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD; MACNEIL, DOUGLAS, J;) 29 January 2004 (2004-01-29) page 3, line 5 - page 5, line 2 page 24, line 27 - page 27, line 16 page 31, lines 1-9 page 46, line 30 - page 47, line 32 page 49, lines 1-27 claims 1,2,7,22-25 -----	1-6,8,9
P,X	WO 2004/004655 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; CHEN SEAN (US); CHENG PETER T W (US); DING C) 15 January 2004 (2004-01-15) claims 1,15,17-19 -----	1-4,8

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

claims: 1-6, 8-9 (in part)

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6, 8-9 (in part)

The use of a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, not in combination with one of the other active principles selected from one of the therapeutic classes defined in inventions 2 to 8, for preparing drugs useful for treating or preventing diseases linked to obesity and/or dyslipidaemias such as metabolic syndrome, cardiovascular risk and liver diseases.

2. claims: 1-10 (in part), 11-13 (in full), 21 (in part)

The use of a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, in combination with a different active principle, which is an angiotensin II AT1 receptor antagonist, alone or in combination with a diuretic or a calcium blocker, for preparing drugs useful for treating or preventing diseases linked to obesity and/or dyslipidaemias such as metabolic syndrome, cardiovascular risk and liver diseases.

A pharmaceutical composition or kit including (in combination) a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, and an angiotensin II AT1 receptor antagonist, alone or in combination with a diuretic or a calcium blocker.

3. claims: 1-10 (in part), 14 (in full), 21 (in part)

The use of a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, in combination with a different active principle, which is a converting enzyme inhibitor, alone or in combination with a diuretic, for preparing drugs useful for

treating or preventing diseases linked to obesity and/or dyslipidaemias such as metabolic syndrome, cardiovascular risk and liver diseases. A pharmaceutical composition or kit including (in combination) a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, and a converting enzyme inhibitor, alone or in combination with a diuretic.

4. claims: 1-10 (in part), 15 (in full), 21 (in part)

The use of a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, in combination with a different active principle, which is a calcium blocker, for preparing drugs useful for treating or preventing diseases linked to obesity and/or dyslipidaemias such as metabolic syndrome, cardiovascular risk and liver diseases.

A pharmaceutical composition or kit including (in combination) a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, and a calcium blocker.

5. claims: 1-10 (in part), 16 (in full), 21 (in part)

The use of a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, in combination with a different active principle, which is a beta blocker, alone or in combination with a diuretic or a calcium blocker, for preparing drugs useful for treating or preventing diseases linked to obesity and/or dyslipidaemias such as metabolic syndrome, cardiovascular risk and liver diseases.

A pharmaceutical composition or kit including (in combination) a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, and a beta blocker, alone or in combination with a diuretic or a calcium blocker.

6. claims: 1-10 (in part), 17 (in full), 21 (in part)

The use of a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, in combination with a different active principle, which is an antihyperlipidaemic or antihypercholesterolaemic agent, for preparing drugs useful for treating or preventing diseases linked to obesity and/or dyslipidaemias such as metabolic syndrome, cardiovascular risk and liver diseases. A pharmaceutical composition or kit including (in combination) a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, and an antihyperlipidaemic or antihypercholesterolaemic agent.

7. claims: 1-10 (in part), 18-19 (in full), 21 (in part)

The use of a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, in combination with a different active principle, which is an antidiabetic agent, for preparing drugs useful for treating or preventing diseases linked to obesity and/or dyslipidaemias such as metabolic syndrome, cardiovascular risk and liver diseases. A pharmaceutical composition or kit including (in combination) a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, and an antidiabetic agent.

8. claims: 1-10 (in part), 20 (in full), 21 (in part)

The use of a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, in combination with a different active principle, which is an alternative anti-obesity agent, for preparing drugs useful for treating or preventing diseases linked to obesity and/or dyslipidaemias such as metabolic syndrome, cardiovascular risk and liver diseases. A pharmaceutical composition or kit including (in combination) a cannabinoid CB1 receptor antagonist compound selected from ribonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide, and an alternative anti-obesity agent.

FR 2758723	A	31-07-1998	FR	2758723 A1	31-07-1998
			AU	6219398 A	18-08-1998
			BR	9806801 A	16-05-2000
			CA	2278661 A1	30-07-1998
			EE	9900304 A	15-02-2000
			EP	0969835 A1	12-01-2000
			WO	9832441 A1	30-07-1998
			HR	980042 A1	31-10-1998
			ID	22216 A	16-09-1999
			JP	3676383 B2	27-07-2005
			JP	2001501971 T	13-02-2001
			LV	12354 A ,B	20-10-1999
			NO	993634 A	27-09-1999
			SK	99799 A3	12-06-2000
			TR	9901721 T2	21-10-1999
			TW	450808 B	21-08-2001
			US	2002128302 A1	12-09-2002
			US	6344474 B1	05-02-2002
			US	2005026986 A1	03-02-2005
			ZA	9800691 A	05-08-1998
WO 0046209	A	10-08-2000	FR	2789078 A1	04-08-2000
			FR	2789079 A1	04-08-2000
			AT	252562 T	15-11-2003
			AU	754771 B2	21-11-2002
			AU	2298900 A	25-08-2000
			BG	105749 A	28-02-2002
			BR	0007895 A	30-10-2001
			CA	2358885 A1	10-08-2000
			CN	1346349 A ,C	24-04-2002
			CZ	20012697 A3	17-10-2001
			DE	60006070 D1	27-11-2003
			DE	60006070 T2	22-07-2004
			DK	1150961 T3	01-03-2004
			EE	200100399 A	15-10-2002
			EP	1150961 A1	07-11-2001
			ES	2208267 T3	16-06-2004
			WO	0046209 A1	10-08-2000
			HK	1039329 A1	16-04-2004
			HR	20010564 A1	31-08-2002
			HU	0201278 A2	28-12-2002
			ID	29534 A	06-09-2001
			JP	2002536366 T	29-10-2002
			NO	20013736 A	28-09-2001
			NZ	512886 A	25-10-2002
			PL	350030 A1	21-10-2002
			PT	1150961 T	27-02-2004
			RU	2216542 C2	20-11-2003
			SI	1150961 T1	30-04-2004
			SK	10872001 A3	03-12-2001
			TR	200102054 T2	21-05-2002
			TW	581764 B	01-04-2004
			UA	66900 C2	15-10-2001
			US	2002188007 A1	12-12-2002
			US	2004039024 A1	26-02-2004
			US	6432984 B1	13-08-2002
			ZA	200105739 A	24-01-2002

WO 0228346	A	11-04-2002	FR	2814678 A1	05-04-2002
			AT	267595 T	15-06-2004
			AU	9393601 A	15-04-2002
			BG	187739 A	30-01-2004
			BR	0114410 A	17-02-2004
			CA	2424934 A1	11-04-2002
			CN	1473040 A	04-02-2004
			DE	60103556 D1	01-07-2004
			DE	60103556 T2	30-06-2005
			DK	1328269 T3	20-09-2004
			EE	200300121 A	15-04-2005
			EP	1328269 A2	23-07-2003
			ES	2217191 T3	01-11-2004
			WO	0228346 A2	11-04-2002
			HU	0302044 A2	28-11-2003
			JP	2004512279 T	22-04-2004
			NO	20031521 A	24-04-2003
			NZ	524904 A	26-11-2004
			PL	362833 A1	02-11-2004
			PT	1328269 T	31-08-2004
			SI	1328269 T1	31-10-2004
			SK	4032003 A3	11-09-2003
			TR	200401264 T4	21-07-2004
			US	2005032773 A1	10-02-2005
			US	2005032774 A1	10-02-2005
			US	2002091114 A1	11-07-2002
			ZA	200303015 A	26-02-2004

WO 0124798	A	12-04-2001	FR	2799124 A1	06-04-2001
			AT	295170 T	15-05-2005
			AU	7667300 A	10-05-2001
			DE	60020145 D1	16-06-2005
			EP	1221952 A1	17-07-2002
			WO	0124798 A1	12-04-2001
			JP	2003510361 T	18-03-2003
			US	6642258 B1	04-11-2003

WO 03087037	A	23-10-2003	AU	2003226149 A1	27-10-2003
			CA	2480856 A1	23-10-2003
			EP	1494997 A1	12-01-2005
			WO	03087037 A1	23-10-2003
			US	2005154202 A1	14-07-2005

WO 03077847	A	25-09-2003	AU	2003218068 A1	29-09-2003
			CA	2478183 A1	25-09-2003
			EP	1496838 A2	19-01-2005
			JP	2005519958 T	07-07-2005
			WO	03077847 A2	25-09-2003
			US	2004058820 A1	25-03-2004

WO 2005020992	A	10-03-2005	WO	2005020988 A1	10-03-2005
			WO	2005020992 A1	10-03-2005
			US	2005101585 A1	12-05-2005

WO 2004009015	A	29-01-2004	AU	2003253925 A1	09-02-2004
			CA	2492225 A1	29-01-2004
			EP	1534074 A2	01-06-2005
			WO	2004009015 A2	29-01-2004

WO	2004004655	A	15-01-2004	AU	2003248861	A1	23-01-2004
				CA	2490972	A1	15-01-2004
				EP	1531810	A2	25-05-2005
				WO	2004004655	A2	15-01-2004
				US	2005119312	A1	02-06-2005
				US	2004063762	A1	01-04-2004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-038072- -00000-0000 Fec: 2006-04-21 16:47:57
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 30.684
FECHA : ABRIL 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51050107	21/04/2006	463,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 463,000.00
TOTAL :			\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



32

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial Division de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	()
Descripcion de la invención		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISENO INDUSTRIAL ()

Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica y fotografica del Diseno Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica del Esquema Trazado	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

Abril 21 de 2006