

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-109905-00000-0000

Fecha: 2007-10-18 17:04:49 Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYI Eva: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 34

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 Avenue de France
F-75013,
Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
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@caveller.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)**1. **Laurent FRAISSE**
10 rue Robert Morane,
F-31130 Balma,
Francia2. **Daniel TER-MINASSIAN**
13 bis rue Lafontaine,
F-92260 Fontenay aux Roses,
Francia**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/FR2006/000842Fecha: 18 de abril de 2006Publicación Internacional No. WO 2006/111647 A1Fecha: 26 de Octubre de 2006**6****Título (54)****ASOCIACION ENTRE LA FERROQUINA Y UN DERIVADO DE ARTEMISININA PARA
EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO****7****Clasificación Internacional (51) A61K 031/357****8****Prioridad**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

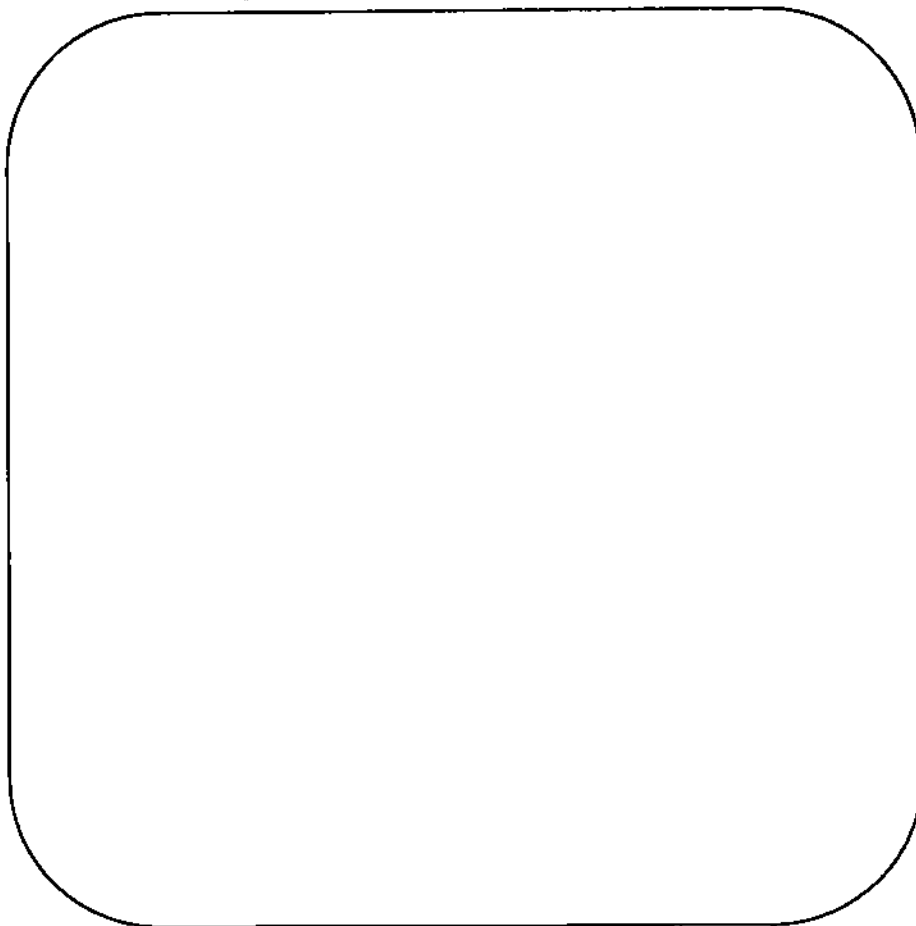
SI ☒ NO ☐FR20 de abril de 20050503932**9****Comprobante de pago No.: 07-82.907****Fecha: 9 de octubre de 2007**

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ 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 FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

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 nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el 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 usare 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 (confirmando) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (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, anotación 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 4° 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 cases and, otherwise, for all the exercise will suffice. The exercise of the second or third alternates in their turn shall end at the time when the principal

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 (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before all authorities or persons, with or without jurisdiction, especially before administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those 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, admin

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, 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 fin

por by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
opposée ci-dessus.

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *Dr. Markus Jacobi*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *la Cour*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

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

8. *81902/2005*

Le signature



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 sise 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

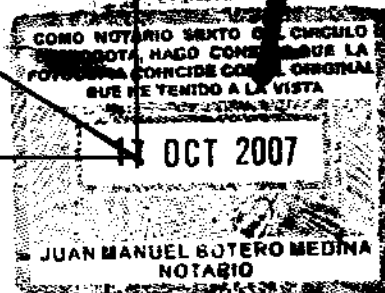
Le 20/06/05

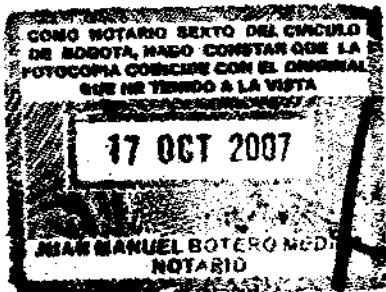
Le Notaire
(signature - cachet)



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
5. est revêtu du sceau/cachet de/du
6. Attesté
7. à
8. par
9. N°
10. Sceau/cachet :
Signature :



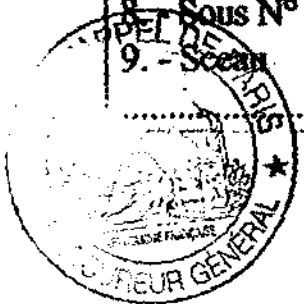


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. - République Française
Le présent acte public
- 2. - a été signé par *M^e K. K. K.*
- 3. - agissant en qualité de *Notaire*
- 4. - est revêtu du sceau de *Ac. ETUDE*

ATTESTE **21 JUIN 2005**

- 5. - à Paris le
- 7. - Par le Procureur G^{ral} près la Cour d'Appel
- 8. - Sous N° *91903*
- 9. - Sceau Le *[Signature]* signature



7

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLES, el cual, para su identificación se sella con el sello de María 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- AVENTIS, 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)
.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. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



(ilegible)
Atsain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA

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

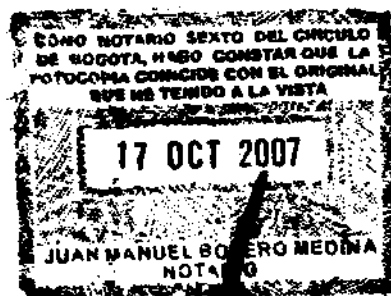
1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

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
RESOLUCION No. 671 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 118 DEL
DE SE. 30.
del Ministerio de Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN FE DE
 LA RITA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
 (A.S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES/SON AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA

12 JUL 2005

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ues
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTAFE DE BOGOTA B.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA

17 OCT 2007

JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
 NOTARIO



MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

449243

Juan Samin
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

(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
26 octobre 2006 (26.10.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/111647 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/357 (2006.01) A61K 33/26 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/000842

(22) Date de dépôt international : 18 avril 2006 (18.04.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0503932 20 avril 2005 (20.04.2005) 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) : FRAISSE,
Laurent [FR/FR]; 10 Rue Robert Morane, F-31130 Balma
(FR). TER-MINASSIAN, Daniel [FR/FR]; 13 bis rue La-
fontaine, F-92260 Fontenay aux Roses (FR).

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

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, 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,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasiatique (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, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
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: ASSOCIATION BETWEEN FERROQUINE AND AN ARTEMISININE DERIVATIVE FOR TREATING MALARIA

(54) Titre : ASSOCIATION ENTRE LA FERROQUINE ET UN DERIVÉ D'ARTEMISININE POUR LE TRAITEMENT DU
PALUDISME

(57) Abstract: The invention concerns a combination comprising ferroquine, in free base, salt, hydrate or solvate form, and an
artemisinin derivative. The invention also concerns a pharmaceutical composition comprising ferroquine, in the form of one of
its pharmaceutically acceptable salts, ferroquine hydrate or solvate, and at least one artemisinin derivative. The invention further
concerns the use of such a combination for preparing a medicine for treating or preventing malaria. Finally, the invention concerns
a kit for treating or preventing malaria.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet une association, qui comprend de la ferroquine, sous forme de base libre, de sel, d'hydrate
ou de solvat, et un dérivé d'artémisinine. L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant de la
ferroquine, sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, d'un hydrate ou d'un solvat de la ferroquine, et d'au moins
un dérivé d'artémisinine. L'invention a aussi pour objet l'utilisation d'une telle association pour la préparation d'un médicament
destiné au traitement ou à la prévention du paludisme. L'invention a enfin pour objet un kit pour le traitement ou la prévention du
paludisme.

WO 2006/111647 A1

ASSOCIATION ENTRE LA FERROQUINE ET UN DERIVE D'ARTEMISININE POUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME

La présente invention se rapporte à une nouvelle association de principes actifs
5 antipaludiques, à savoir la ferroquine et un dérivé d'artémisinine, ainsi qu'à une
composition pharmaceutique comprenant une telle association, utile pour le traitement
et/ou la prévention du paludisme.

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

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

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

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

L'artémisinine et ses dérivés font aujourd'hui partie des principes actifs les plus
efficaces contre le *Plasmodium falciparum*. Cependant, l'utilisation d'artésimine ou de
ses dérivés en monothérapie pourrait être un facteur causal de sélection de souches
parasitaires résistantes.

30 La communauté scientifique préconise maintenant l'utilisation d'associations de
principes actifs, et en particulier d'associations de l'artémisinine ou de ses dérivés avec
d'autres principes actifs antipaludiques. Ces polythérapies, nommées ACT (Artemisinin-
based Combination Therapies), sont recommandées depuis 2002 par l'Organisation
Mondiale de la Santé (OMS). Elles offrent de multiples avantages : amélioration de
35 l'efficacité thérapeutique sur les souches résistantes, protection des deux principes actifs
contre l'apparition de résistance, réduction de la transmission de la maladie et de la

propagation des résistances.

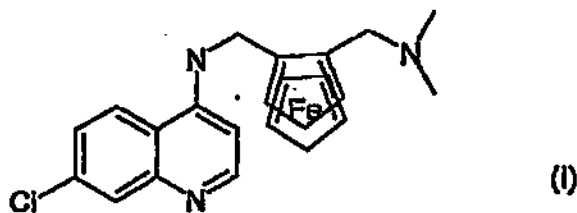
L'association entre l'artéméthér et la luméfantrine, commercialisée sous la dénomination Coartem®, a par exemple été proposée, ainsi que l'association entre l'artésunate et l'amodiaquine (Arsucam®).

- 5 En accord avec la stratégie appuyée par l'OMS, la recherche de nouvelles associations de principes actifs antipaludiques doit être poursuivie.

- Parmi les différents principes actifs antipaludiques décrits dans la littérature, la ferroquine est une molécule active contre les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine. La ferroquine, aussi dénommée ferrocène-chloroquine ou ferrochloroquine, correspond à la 7-chloro-4-[(2-[(N,N-diméthyl-
10 amino)méthyl]ferrocényl)méthyl]amino]quinoléine. Il s'agit d'un dérivé de 4-aminoquinoléine couplé à un noyau ferrocène. Cette molécule est décrite notamment dans le brevet EP 0 824 536 et dans J. Med. Chem., 1997, 40, 3715-3718, Antimicrob.
15 Agents Chemother., 1998, 42, 540-544, J. Org. Chem., 1999, 589, 59-65 et J. Organometallic Chem., 2004, 689, 4678-4682.

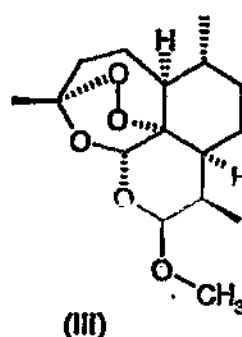
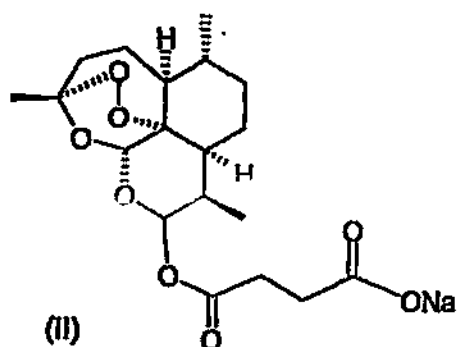
- Alors que l'association entre la chloroquine et l'artésunate n'atteint pas des niveaux d'efficacité satisfaisants (Am. J. Trop. Med. Hyg., 2003, 69(1), 19-25 et
20 Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2003, 97, 429-433) et peut induire l'apparition de souches résistantes, notamment à la chloroquine, on a maintenant trouvé, de manière surprenante, qu'une association entre la ferroquine et un dérivé d'artémisinine, en particulier l'artésunate, l'arthéméthér ou l'artéséther, était efficace pour le traitement et/ou la prévention du paludisme et notamment pour anticiper
25 et réduire, voire éviter le développement de souches parasitaires résistantes aux deux principes actifs, lorsque ces derniers sont administrés en monothérapie.

- La présente invention a donc pour objet une nouvelle association entre la ferroquine (molécule (I) représentée ci-dessous sous forme de base libre et où Fe
30 représente un noyau ferrocène) et un dérivé d'artémisinine.



Dans les associations selon l'invention, la ferroquine peut se présenter sous forme de base libre, mais également sous forme de sel, d'hydrate ou de solvat (ces derniers étant définis comme des associations ou des combinaisons de la ferroquine avec, respectivement, une ou plusieurs molécules d'eau ou de solvant). On utilise
5 avantageusement la ferroquine sous forme de base libre.

Le dérivé d'artémisinine présent dans les associations selon l'invention consiste avantageusement en l'artésunate (II) ou l'artéméthér (III) :



L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant, en tant que principes actifs, une association entre la ferroquine (I) et un dérivé
15 d'artémisinine, avantageusement l'artésunate (II) ou l'artéméthér (III).

Une telle composition pharmaceutique contient des doses thérapeutiquement efficaces de ferroquine, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, d'un hydrate ou d'un solvat de la ferroquine, et d'au moins un dérivé d'artémisinine, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Lesdits excipients sont choisis selon la forme
20 pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les
25 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 d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

Des voies d'administration préférées sont les voies orale, rectale et injectable.

Par exemple, lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange les ingrédients actifs avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques, tels que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la silice, la gomme arabique, le mannitol, le cellulose microcristalline, l'hydroxypropyl-méthylcellulose, le croscarmellose ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique ou d'autres matières adaptées à l'enrobage. Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, telles que la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

On peut également obtenir une préparation sous forme de gélules en mélangeant les ingrédients actifs avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Par voie orale, les doses journalières en chacun des deux principes actifs de l'association selon l'invention sont les suivantes :

- ferroquine : entre 50 et 1600 mg, de préférence entre 200 et 1200 mg, de façon encore préférée entre 400 et 800 mg par personne et par jour ;
- dérivé d'artémisinine : entre 1 et 10 mg/kg/jour, de préférence entre 2 et 6 mg/kg/jour, de façon encore préférée environ 4 mg/kg/jour.

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

L'association selon l'invention est destinée à être administrée pendant 3 jours consécutifs, en une ou plusieurs prises quotidiennes de chacun des deux principes actifs, de préférence une seule prise par jour. Ce temps de traitement limité à 3 jours est particulièrement avantageux, en comparaison des 7 jours préconisés pour une

monothérapie par les dérivés d'artémisinine, en ce qu'il permet une meilleure observation du traitement par les patients, évitant ainsi les arrêts prématurés du traitement qui induisent à long terme une résistance du parasite.

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

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

10 Les deux principes actifs de l'association selon l'invention peuvent également, que leur administration soit simultanée ou non, être présents dans des formes pharmaceutiques distinctes. A cet effet, les associations selon l'invention peuvent se présenter sous forme de kit comprenant, d'une part, la ferroquine ou un sel, hydrate ou solvat de la ferroquine, et, d'autre part, au moins un dérivé d'artémisinine tel que
15 l'artésunate ou l'artéméthér, ladite ferroquine et ledit dérivé d'artémisinine étant dans des compartiments distincts et étant destinés à être administrés de façon simultanée, séparée ou étalée dans le temps (administration séquentielle).

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

	Ferroquine	50 mg
	Mannitol	224 mg
	Croscarmellose sodique	6 mg
	Amidon de maïs	15 mg
25	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2 mg
	Stéarate de magnésium	3 mg

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

La présente invention a également pour objet une méthode de traitement et/ou de
prévention du paludisme qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose
35 thérapeutiquement efficace de ferroquine, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, d'un hydrate ou d'un solvat de la ferroquine, et d'une dose thérapeutiquement efficace

d'au moins un dérivé d'artémisinine, lesdites doses étant administrées de façon simultanée ou bien séquentielle audit patient, comme cela est décrit précédemment.

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

Les tests ci-dessous, réalisés avec de l'artésunate, sont donnés à titre d'exemple. Les dérivés d'artémisinine ayant tous en commun le même métabolite (la
10 dihydroartémisinine) et une demi-vie courte, les résultats de ces tests, obtenus pour l'artésunate, sont généralisables aux autres dérivés d'artémisinine tels que l'artéméthér ou l'artééthér.

Mesure de l'activité *in vivo* chez la souris infectée par *Plasmodium Vinckei* de la
15 ferroquine, de l'artésunate et de l'association des deux composés

1. Description du test *in vivo* utilisé

On inocule à des souris femelles de type « Swiss », âgées de huit semaines et un
20 jour des parasites de type *Plasmodium vinckei vinckei* (Rodhain, 1952). Les souris sont au préalable, acclimatées pendant deux semaines. Les souris sont nourries et boivent ad libitum.

La souche *Plasmodium vinckei vinckei* est maintenue par infection hebdomadaire chez la souris par 10^7 érythrocytes parasités suspendus dans un tampon phosphate salin
25 (0,9%).

Au premier jour de traitement (J0), une heure après l'infection (10^7 érythrocytes parasités suspendus dans un tampon phosphate salin (0,9%)), on administre à l'animal, par voie orale, selon le cas, de la ferroquine, de l'artésunate ou un mélange des deux principes actifs. Cette administration est répétée les trois jours suivants (J1 à J3) (Peter,
30 1987). Lors de l'administration combinée des deux produits l'artésunate est administrée en premier, la ferroquine est administrée en second, 45 minutes après. Au quatrième jour, on effectue un frottis du sang prélevé au niveau de la queue de la souris. On fixe l'échantillon sur une plaque. On compte au microscope le nombre de cellules sanguines parasitées. La parasitémie est exprimée en pourcentage d'érythrocytes infectés présents
35 dans le prélèvement sur un échantillon de 1000 cellules. six ou sept souris sont utilisées par dose.

Les souris pour lesquelles le frottis à J4 ne révèle aucune trace de parasites seront contrôlées à nouveau au 10^{ème}, 17^{ème}, 24^{ème}, 31^{ème}, 38^{ème}, 45^{ème}, 52^{ème} et 59^{ème} jour afin de détecter une possible recrudescence des parasites.

5 Préparation des suspensions de dilutions et d'administration des composés

- Préparation de la suspension de ferroquine

(ferroquine issue de Sanofi-Synthelabo, lot MY18.0088)

On mélange de la ferroquine avec de la méthylcellulose (0/5 (w/w)) et du Polysorbate 80 (0/5 (w/w)). La préparation est stable au moins 7 jours, dans l'obscurité, au froid (4°C) et 4 heures à température ambiante. La suspension finale de ferroquine a une concentration variant entre 0,1 et 100 mg/mL.

- Préparation de la suspension d'artésunate

(artésunate issue de Sanofi-Synthelabo, lot 1.04)

15 On mélange de l'artésunate avec de la méthylcellulose (0/5 (w/w)) et du Polysorbate 80 (0/5 (w/w)). La préparation est stable pendant 4 heures, dans l'obscurité et à température ambiante. La suspension finale d'artésunate a une concentration variant entre 0,8 et 20 mg/mL.

20 2. Détermination des CI_{50} et des doses curatives de l'artésunate et de la ferroquine administrés séparément

Méthode de détermination des CI_{50}

La CI_{50} est définie comme la concentration en mg/kg/jour qui inhibe la parasitémie sanguine de 50% au quatrième jour (J4) après infection (J0) et quatre jours de traitement (J0, J1, J2, J3). Le 0% d'inhibition correspond à la moyenne des parasitémies observées chez les souris infectées non traitées. Le 100% d'inhibition correspond à une parasitémie très faible ou nulle, inférieure à 0,1%. Les CI_{50} sont déterminés par Interpolation linéaire de la courbe dose réponse représentée en logarithme des concentrations.

30

La CI_{50} de la ferroquine est déterminée après administration de concentrations comprises entre 1 et 10 mg/kg/jour. Les concentrations utilisées sont 0 ; 1 ; 1,47 ; 2,1 ; 3,2 ; 4,6 ; 6,8 et 10 mg/kg/jour pendant 4 jours.

35 La CI_{50} de l'artésunate est déterminée après administration de concentrations comprises entre 1 et 15 mg/kg/jour. Les concentrations utilisées sont 0 ; 1 ; 1,6 ; 2,5 ; 3,9 ; 6,1 ; 9,5

et 15 mg/kg/jour pendant 4 jours.

Les Cl_{50} obtenues sont présentées dans le tableau I qui suit :

5

Tableau I

	Cl_{50} (mg/kg/jour)
ferroquine	3,32
artésunate	2,79

Pour la ferroquine la dose curative est de 10 mg/kg/jour.

Pour l'artésunate la dose curative n'a pas été atteinte dans cette étude et est donc
10 supérieure à 15 mg/kg/jour.

Il est important d'effectuer l'étude d'interaction avec des doses non curatives (sub-optimales) en artésunate et ferroquine, donc proches des Cl_{50} obtenues avec les deux composés étudiés séparément.

15 La ferroquine a une dose curative (survie totale des souris traitées) proche de la Cl_{50} . Pour l'artésunate, l'écart entre la dose curative et la Cl_{50} est plus élevé et on peut donc utiliser une dose supérieure à la Cl_{50} . Des administrations conjointes et séparées de 3mg/kg/jour pour la ferroquine et 6 mg/kg/jour pour l'artésunate, pendant 4 jours ont donc été considérées lors de l'étude d'association.

20

3. Mesure de l'activité antimalariale de l'association ferroquine/artésunate sur une souche de parasite *Plasmodium vinckei vinckei* in vivo

3.1. Détermination du pourcentage de parasitémie

25

Des administrations associées et séparées de 3 mg/kg/jour pour la ferroquine et 6 mg/kg/jour pour l'artésunate, pendant 4 jours ont été réalisées sur des souris infectées, en comparaison avec un lot n'ayant pas reçu de traitement. Le tableau II indique les parasitémies moyennes (pourcentage d'érythrocytes infectés) observées au quatrième
30 jour après l'infection.

Tableau II

Parasitémie (en %)	Artésunate (mg/kg/jour)	
	0	6
ferroquine (mg/kg/jour)	moyenne	moyenne
0	31,4	7,1
3	8,8	0,16

5 Comme indiqué dans le tableau II, l'administration associée de la ferroquine à la dose de 3 mg/kg/jour et de l'artésunate à la dose de 6 mg/kg/jour pendant 4 jours permet de réduire significativement la parasitémie des animaux infectés par rapport à l'administration séparée des deux produits.

10 **3.2. Détermination de la mortalité des souris**

Chaque jour à partir du jour 5 après l'infection le nombre de souris mortes est compté pour déterminer le pourcentage de mortalité (nombre de souris mortes rapporté au nombre de souris du lot considéré). La dose curative est la première dose où toutes
15 les souris du lot survivent.

La FIGURE 1 présente le pourcentage de survie des animaux à partir du cinquième jour après l'infection.

20 Comme le montre la FIGURE 1, le délai de survie des animaux est amélioré par l'administration associée de doses sub-optimales en composés (ferroquine à la dose de 3 mg/kg/jour et artésunate à la dose de 6 mg/kg/jour pendant 4 jours) par rapport aux administrations séparées (ferroquine à la dose de 3 mg/kg/jour ou artésunate à la dose de 6 mg/kg/jour pendant 4 jours).

25

Les résultats obtenus *in vivo* chez la souris infectée par *P. vinckel vinckel* démontrent clairement l'absence d'antagonisme entre les deux principes actifs, et prouvent que l'association selon l'invention, de l'artésunate (ou d'un dérivé d'artémisinine en général) et de la ferroquine est avantageuse pour le traitement du paludisme.

REVENDICATIONS

1. Association, qui comprend en tant que principes actifs la ferroquine, sous forme de base libre, de sel, d'hydrate ou de solvat, et un dérivé d'artémisinine.

5

2. Association selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé d'artémisinine consiste en l'artésunate, l'artéséther ou l'artéméther.

3. Association selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le dérivé d'artémisinine consiste en l'artésunate ou l'artéméther.

15

4. Association selon la revendication 1, caractérisée en ce que la dose journalière de ferroquine est comprise entre 50 et 1600 mg, de préférence entre 200 et 1200 mg et de préférence entre 400 et 800 mg, par personne et par jour.

5. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la dose journalière de dérivé d'artémisinine est comprise entre 1 et 10 mg/kg/jour, de préférence entre 2 et 6 mg/kg/jour et de préférence environ 4 mg/kg/jour.

6. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est destinée à être administrée pendant une période de 2 à 4 jours consécutifs.

7. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que chacun des principes actifs est destiné à être administré de façon simultanée ou séquentielle.

8. Composition pharmaceutique comprenant des doses thérapeutiquement efficaces de ferroquine, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, d'un hydrate ou d'un solvat de la ferroquine, et d'au moins un dérivé d'artémisinine, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce que le dérivé d'artémisinine consiste en l'artésunate, l'artéséther ou l'artéméther.

35

10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 ou 9, caractérisée en ce que le dérivé d'artémisinine consiste en l'artésunate ou l'artéméthér.

5 11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisée en ce qu'elle est adaptée à l'administration orale, rectale ou injectable.

10 12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisée en ce qu'elle est utile pour le traitement et/ou la prévention du paludisme.

13. Utilisation d'une association selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention du paludisme.

15

14. Kit pour le traitement ou la prévention du paludisme comprenant, d'une part, la ferroquine ou un sel, hydrate ou solvat de la ferroquine, et, d'autre part, au moins un dérivé d'artémisinine, ladite ferroquine et ledit dérivé d'artémisinine étant dans des compartiments distincts et étant destinés à être administrés de façon simultanée ou
20 séquentielle.

ASOCIACIÓN ENTRE LA FERROQUINA Y UN DERIVADO DE ARTEMISININA PARA EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO

La presente invención se refiere a una nueva asociación de principios
5 activos antipalúdicos, a saber, la ferroquina y un derivado de artemisinina; así como
a una composición farmacéutica que comprende tal asociación, útil para el
tratamiento y/o la prevención del paludismo.

El paludismo es una de las primeras causas infecciosas de mortalidad en el
10 mundo y afecta anualmente a más de 500 millones de personas, de las cuales 3
millones mueren cada año. Esta epidemia afecta principalmente al África
subsahariana, Sureste de Asia y América Latina.

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

El fuerte recrudecimiento de la enfermedad observado desde hace algunos
años se debe a varios factores, entre los cuales están la resistencia de numerosas
cepas de *Plasmodium falciparum* a los medicamentos utilizados clásicamente, tales
20 como la cloroquina, la mefloquina, la amodiaquina o también la pirimetamina.

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

La artemisinina y sus derivados forman parte hoy de los principios activos
más eficaces contra el *Plasmodium falciparum*. Sin embargo la utilización de
artemisinina o de sus derivados en monoterapia podría ser un factor causal de
selección de cepas parasitarias resistentes.

30 La comunidad científica preconiza ahora la utilización de asociaciones de
principios activos, y en particular de asociaciones de la artemisinina o de sus
derivados con otros principios activos antipalúdicos. Estas politerapias, llamadas
ACT (Artemisinin-based Combination Therapies), están recomendadas desde el
año 2002 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ofrecen múltiples
35 ventajas: mejora de la eficacia terapéutica sobre las cepas resistentes, protección

17
h

de los dos principios activos contra la aparición de resistencia, reducción de la transmisión de la enfermedad y de la propagación de las resistencias.

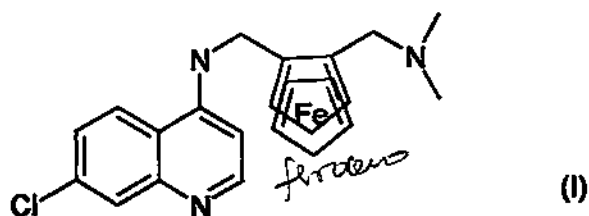
Ha sido propuesta, por ejemplo, la asociación entre el arteméter y la lumefantrina, comercializada con la denominación Coartem®, así como la
5 asociación entre el artesunato y la amodiaquina (Arsucam®).

De acuerdo con la estrategia apoyada por la OMS, debe proseguir la búsqueda de nuevas asociaciones de principios activos antipalúdicos.

Entre los diferentes principios activos antipalúdicos descritos en la
10 bibliografía, la ferroquina es una molécula activa contra las cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina. La ferroquina, también denominada ferroceno-cloroquina o ferrocloroquina, corresponde a la 7-cloro-4[[(2-[(N,N-dimetil-amino)metil]ferrocenil)metil]amino]quinoleína. Se trata de un derivado de
15 4-aminoquinoleína unido a un núcleo ferroceno. Esta molécula se describe especialmente en la patente EP 0 824 536 y en J. Med. Chem., 1997, 40, 3715-3718, Antimicrob. Agents Chemother., 1998, 42, 540-544, J. Org. Chem., 1999, 589, 59-65 y J. Organometallic Chem., 2004, 689, 4678-4682.

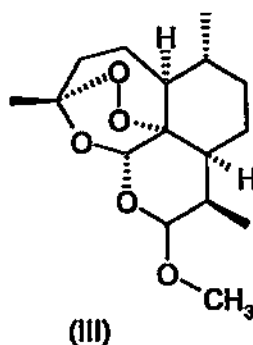
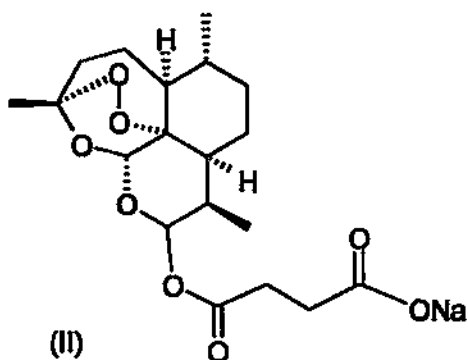
Mientras que la asociación entre la cloroquina y el artesunato no alcanza
20 niveles de eficacia satisfactorios (Am. J. Trop. Med. Hyg., 2003, 69(1), 19-25 y Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2003, 97, 429-433) y puede inducir la aparición de cepas resistentes, especialmente a la cloroquina, se ha encontrado ahora, de forma sorprendente, que una asociación entre la ferroquina y un derivado de artemisinina, en particular el artesunato, el
25 arteméter o el arteéter, era eficaz para el tratamiento y/o la prevención del paludismo y especialmente para anticipar y reducir, véase evitar el desarrollo de cepas parasitarias resistentes a los dos principios activos, cuando estos últimos se administran en monoterapia.

30 La presente invención tiene así por objeto una nueva asociación entre la ferroquina (molécula (I) representada a continuación en forma de base libre y donde Fe representa un núcleo ferroceno) y un derivado de artemisinina.



En las asociaciones según la invención, la ferroquina puede presentarse en forma de base libre, pero igualmente en forma de sal, de hidrato o de solvato (estando definidos estos últimos como asociaciones o combinaciones de la ferroquina con, respectivamente, una o varias moléculas de agua o de disolvente). Se utiliza ventajosamente la ferroquina en forma de base libre.

El derivado de artemisinina presente en las asociaciones según la invención consiste ventajosamente en 'artesanato (II) o arteméter (III) :



La invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica que comprende, como principios activos, una asociación entre la ferroquina (I) y un derivado de artemisinina, ventajosamente 'artesanato (II) o arteméter (III).

Tal composición farmacéutica contiene dosis terapéuticamente eficaces de ferroquina, o de una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la ferroquina, y al menos un derivado de artemisinina, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración

sublingual, bucal, intra-traqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

Las vías de administración preferidas son la vía oral, rectal e inyectable.

Por ejemplo, cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezclan los ingredientes activos con uno o varios excipientes farmacéuticos, tales como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, sílice, goma arábiga, manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropil-metilcelulosa, croscarmelosa o análogos. Se pueden recubrir los comprimidos de sacarosa, de un derivado celulósico o de otras materias adaptadas al recubrimiento. Los comprimidos pueden realizarse con diferentes técnicas, tales como la compresión directa, granulación seca, granulación húmeda o la fusión en caliente.

Se puede obtener igualmente una preparación en forma de cápsulas mezclando los ingredientes activos con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en las cápsulas duras o blandas.

Para una administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas o disoluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

Por vía oral, las dosis diarias de cada uno de los dos principios activos de la asociación según la invención son las siguientes:

- ferroquina : entre 50 y 1600 mg, preferentemente entre 200 y 1200 mg, de forma incluso preferida entre 400 y 800 mg por persona y por día ;
- derivado de artemisinina : entre 1 y 10 mg/kg/día, preferentemente entre 2 y 6 mg/kg/día, de forma incluso preferida aproximadamente 4 mg/kg/día.

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; tales dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la

práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

- 5 La asociación según la invención está destinada a ser administrada durante 3 días consecutivos, en una o varias tomas diarias de cada uno de los dos principios activos, preferentemente una sola toma por día. Este tiempo de tratamiento limitado a 3 días es particularmente ventajoso, en comparación con los 7 días preconizados para una monoterapia para los derivados de artemisinina, en
- 10 que permite una mejor observación del tratamiento por parte de los pacientes, evitando así los abandonos del tratamiento prematuros, que inducen a largo plazo a una resistencia del parásito.

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

Quando la administración se efectúa de forma simultánea, los dos principios activos pueden reunirse en el seno de una forma farmacéutica única (combinación fija), tal como en un comprimido o una cápsula, adaptadas a la administración oral.

- 20 Los dos principios activos de la asociación según la invención pueden igualmente, sea su administración simultánea o no, estar presente en formas farmacéuticas distintas. Con este fin, las asociaciones según la invención pueden presentarse en forma de kit que comprende, por un lado, la ferroquina o una sal, hidrato o solvato de la ferroquina, y, por otro lado, al menos un derivado de
- 25 artemisinina tal como artesunato o arteméter, estando dicha ferroquina y dicho derivado de artemisinina en compartimentos distintos y estando destinados a administrarse de forma simultánea, separada o escalonada en el tiempo (administración secuencial).

- 30 Como ejemplo, una forma unitaria de administración de la ferroquina en forma de comprimido puede comprender las siguientes composiciones :

	ferroquina	<u>50 mg</u>
	Manitol	224 mg
	Croscarmelosa sódica	6 mg
35	Almidón de maíz	15 mg

721

Hidroxipropil-metilcelulosa	2 mg
Estearato de magnesio	3 mg

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

10 La presente invención tiene igualmente por objeto un método de tratamiento y/o de prevención del paludismo que comprende la administración a un paciente de una dosis terapéuticamente eficaz de ferroquina, o de una sal farmacéuticamente aceptable, de un hidrato o de un solvato de la ferroquina, y de una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de artemisinina, siendo administradas dichas dosis de forma simultánea o secuencial a dicho paciente, como se describe anteriormente.

15

La asociación según la invención ha sido objeto de ensayos bioquímicos *in vivo* en ratones infectados por un plasmodium de tipo *Plasmodium falciparum* (cepa *Plasmodium vinckei vinckei*), que permite poner en evidencia su eficacia para el tratamiento del paludismo.

20 Los ensayos a continuación, realizados con artesunato, se dan a título de ejemplo. Teniendo los derivados de artemisinina todos en común el mismo metabolito (la dihidroartemisinina) y una semivida corta, los resultados de estos ensayos, obtenidos para el artesunato, son generalizables a los otros derivados de artemisinina tales como arteméter o arteéter.

25

Medida de la actividad *in vivo* en el ratón infectado de *Plasmodium Vinckei* de la ferroquina, del artesunato y de la asociación de los dos compuestos

1. Descripción del ensayo *in vivo* utilizado

30

Se inocular a ratones hembras del tipo « Swiss », de ocho semanas y un día de edad parásitos del tipo *Plasmodium vinckei vinckei* (Rodhain, 1952). Los ratones previamente se aclimatan durante dos semanas. A los ratones se les alimenta y se les da de beber a voluntad.

35

La cepa *Plasmodium vinckei vinckei* se mantiene por infección semanal en

el ratón por 10^7 eritrocitos parasitados suspendidos en un tampón de fosfato salino (0,9%).

El primer día de tratamiento (J0), una hora después de infección (10^7 eritrocitos parasitados suspendidos en un tampón de fosfato salino (0,9%)), se administra al animal, por vía oral, según el caso, ferroquina, artesunato o una mezcla de los dos principios activos. Esta administración se repite los tres días siguientes (J1 a J3) (Peter, 1987). Durante la administración combinada de los dos productos, el artesunato se administra primero, la ferroquina segunda, 45 minutos después. El cuarto día, se efectúa un frotis de sangre extraída al nivel de la cola del ratón. Se fija la muestra sobre una placa. Se cuentan al microscopio el número de células sanguíneas parasitadas. La parasitemia se expresa en porcentaje de eritrocitos infectados presentes en la extracción sobre una muestra de 1000 células. Se utilizan seis o siete ratones por dosis.

Los ratones para los que el frotis en J4 no revela ninguna traza de parásitos se controlarán de nuevo en el 10º, 17º, 24º, 31º, 38º, 45º, 52º y 59º día para detectar un posible recrudecimiento de los parásitos.

Preparación de las suspensiones de diluciones y de administración de los compuestos

20 - Preparación de la suspensión de ferroquina

(ferroquina obtenida de Sanofi-Synthelabo, lote MY18.0088)

Se mezcla la ferroquina con metilcelulosa (0/5 (p/p)) y Polisorbato 80 (0/5 (p/p)). La preparación es estable al menos 7 días, en la oscuridad, en frío (4°C) y 4 horas a temperatura ambiente. La suspensión final de ferroquina tiene una concentración que varía entre 0,1 y 100 mg/mL.

- Preparación de la suspensión de artesunato

(artesunato obtenido de Sanofi-Synthelabo, lote 1.04)

Se mezcla el artesunato con metilcelulosa (0/5 (p/p)) y Polisorbato 80 (0/5 (p/p)). La preparación es estable durante 4 horas, en la oscuridad y a temperatura ambiente. La suspensión final de artesunato tiene una concentración que varía entre 0,8 y 20 mg/mL.

35 2. Determinación de los CI_{50} y de dosis curativas de artesunato y de ferroquina administrados separadamente

Método de determinación de las CI_{50}

La CI_{50} se define como la concentración en mg/kg/día que inhibe la parasitemia sanguínea de 50% el cuarto día (J4) después de infección (J0) y cuatro días de tratamiento (J0,J1,J2,J3). El 0% de inhibición corresponde a la media de las parasitemias observadas en los ratones infectados no tratados. El 100% de inhibición corresponde a una parasitemia muy débil o nula, inferior a 0,1%. Las CI_{50} se determinan por interpolación lineal de la curva dosis respuesta representada en logaritmo de concentraciones.

La CI_{50} de la ferroquina se determina después de administración de concentraciones comprendidas entre 1 y 10 mg/kg/día. Las concentraciones utilizadas son 0 ; 1; 1,47; 2,1; 3,2; 4,6; 6,8 y 10 mg/kg/día durante 4 días.

La CI_{50} del artesunato se determina después de administración de concentraciones comprendidas entre 1 y 15 mg/kg/día. Las concentraciones utilizadas son 0 ; 1; 1,6; 2,5; 3,9; 6,1; 9,5 y 15 mg/kg/día durante 4 días.

Las CI_{50} obtenidas se presentan en la tabla I a continuación :

TABLA I

	CI_{50} (mg/kg/día)
ferroquina	3,32
artesunato	2,79*

Para la ferroquina la dosis curativa es de 10 mg/kg/día.

Para el artesunato la dosis curativa no se alcanza en este estudio y por tanto es superior a 15 mg/kg/día.

Es importante efectuar el estudio de interacción con dosis no curativas (sub-óptimas) de artesunato y ferroquina, así pues próximas a las CI_{50} obtenidas con los dos compuestos estudiados separadamente.

La ferroquina tiene una dosis curativa (supervivencia total de los ratones tratados) próxima a la CI_{50} . Para el artesunato, la desviación la dosis curativa y la CI_{50} es más elevada y se puede por tanto utilizar una dosis superior a la CI_{50} . Se han

considerado por tanto durante el estudio de asociación las administraciones conjuntas y separadas de 3mg/kg/día para la ferroquina y 6 mg/kg/día para el artesunato, durante 4 días.

5 **3. Medida de la actividad antipalúdica de la asociación ferroquina/artesunato sobre la cepa de parásito *Plasmodium vinckei vinckei* In vivo**

10 **3.1 Determinación del porcentaje de parasitemia**

Se han realizado administraciones asociadas y separadas de 3 mg/kg/día para la ferroquina y 6 mg/kg/día para el artesunato, durante 4 días en ratones infectados, en comparación con un lote que no ha recibido tratamiento. La tabla II indica las parasitemias medias (porcentaje de eritrocitos infectados) observados el

15 cuarto día después de la infección.

Tabla II

Parasitemia (en %)	Artesunato (mg/kg/día)	
	0	6
ferroquina (mg/kg/día)	media	media
0	31,4	7,1
3	8,8	0,16

20 Como se indica en la tabla II, la administración asociada de la ferroquina a la dosis de 3 mg/kg/día y de artesunato a la dosis de 6 mg/kg/día durante 4 días permite reducir significativamente la parasitemia de los animales infectados con relación a la administración separada de los dos productos.

25 **3.2 Determinación de la mortalidad de los ratones**

Cada día a partir del 5º día después de la infección, se cuenta el número de ratones muertos para determinar el porcentaje de mortalidad (número de ratones muertos con relación al número de ratones del lote considerado). La dosis curativa

REIVINDICACIONES*COMBINACIÓN?*

1. Asociación, que comprende como principios activos la ferroquina, en forma de base libre, de sal, de hidrato o de solvato, y un derivado de artemisinina.
- 5
2. Asociación según la reivindicación 1, caracterizada por que el derivado de artemisinina consiste en artesunato, arteéter o arteméter.
- 10
3. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó , caracterizada por que el derivado de artemisinina consiste en artesunato o arteméter.
- 15
4. Asociación según la reivindicación 1, caracterizada por que la dosis diaria de ferroquina está comprendida entre 50 y 1600 mg, preferentemente entre 200 y 1200 mg y preferentemente entre 400 y 800 mg, por persona y por día.
- 20
5. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la dosis diaria de derivado de artemisinina está comprendida entre 1 y 10 mg/kg/día, preferentemente entre 2 y 6 mg/kg/día y preferentemente aproximadamente 4 mg/kg/día.
- 25
6. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que está destinada a administrarse durante un periodo de 2 a 4 días consecutivos.
- 30
7. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que cada uno de los principios activos está destinado a administrarse de forma simultánea o secuencial.
- 35
8. Composición farmacéutica que comprende dosis terapéuticamente eficaces de ferroquina, o de una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de la ferroquina, y al menos un derivado de artemisinina, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por

VA
27

que el derivado de artemisinina consiste en artesunato, arteéter o artaméter.

10. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9, *de artemisinina?* caracterizada por que el derivado de artemisinina consiste en artesunato o artaméter.

5

11. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada por que está adaptada a la administración oral, rectal o inyectable.

10

12. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado por que es útil para el tratamiento y/o la prevención del paludismo.

15

13. Utilización de una asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención del paludismo.

20

14. Kit para el tratamiento o la prevención del paludismo que comprende, por un lado, ferroquina o una sal, hidrato o solvato de la ferroquina, y, por otro lado, *dos composiciones* al menos un derivado de artemisinina, estando dicha ferroquina y dicho derivado de artemisinina en compartimentos distintos y estando destinados a administrarse de forma simultánea o secuencial.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/000842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/357 A61K31/4706 A61K33/26 A61P33/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPO

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
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, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH, CANCERLIT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/023304 A (CIPLA LIMITED; MALHOTRA, GEENA; LULLA, AMAR; WAIN, CHRISTOPHER, PAUL) 17 March 2005 (2005-03-17) page 1, line 7 - line 11 page 2, line 14 - line 20 page 3, line 11 - line 17 page 3, line 25 - page 4, line 24 page 5, line 1 - line 14 page 7, line 18 - line 20 * examples *	1-14
Y	EP 0 290 959 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 17 November 1988 (1988-11-17) the whole document	1-14
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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

24 July 2006

Date of mailing of the international search report

07/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 18 Patentan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Albrecht, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/00084227
31

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BIOT CHRISTOPHE ET AL: "Synthesis and antimalarial activity in vitro and in vivo of a new ferrocene-chloroquine analogue" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 23, 7 November 1997 (1997-11-07), pages 3715-3718, XP002356632 ISSN: 0022-2623 cited in the application the whole document	1-14
Y	HASTINGS I M: "Raising the standard of antimalarial drugs" CURRENT DRUG DISCOVERY 01 NOV 2002 UNITED KINGDOM, no. NOV., 1 November 2002 (2002-11-01), pages 33-35, XP001207821 ISSN: 1472-7463 page 34, column 1 page 34, column 2, paragraph 3 - paragraph 4	1-14

32
32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2006/000842

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005023304	A	17-03-2005	NONE	
EP 0290959	A	17-11-1988	AU 614515 B2	05-09-1991
			AU 1567588 A	10-11-1988
			DE 3715378 A1	24-11-1988
			DK 249688 A	09-11-1988
			HU 47846 A2	28-04-1989
			IN 166154 A1	24-03-1990
			JP 1052714 A	28-02-1989
			PT 87427 A	31-05-1989
			ZA 8803209 A	08-11-1988

34
34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 82,907
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-109905-00000-0000

Fecha: 2007-10-18 17:04:49 Dep. 2020 NUECREA
Tra 11 PATENTE IYI Eje: 378 FASENACION
Act. 411 PRESENTACION Folios: 34

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ARBORES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53865239	09/10/2007	34,495,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14775-841054-1

35
35



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-109905- -00000-0000

Fecha: 2007-10-18 17:04:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE(IYI) Eve. 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 34

Firma Responsable _____

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

36
36

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

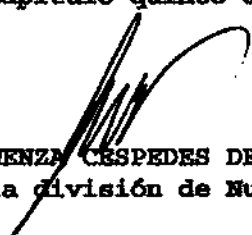
REFERENCIA	Radicación No.	7 109905
	Solicitud internacional	PCT/FR2006/000842
	Fecha inicio fase nacional	20/11/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	15331

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.
2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

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 CARMENZA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 NOV. 2007
adpall