



QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08 - 82666

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

MONOHIDRATO DE RIMONABANT, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LO CONTIENEN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

99

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082666- -00000-0000

Fecha: 2008-08-08 16:49:04 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I. *ver folio 59.*☒ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 Avenue de France,
75013 París
FranciaDomicilio: París,
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@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)**1. **Hélène DUPLAA**
174 Avenue de France,
75013 París,
Francia3. **Philippe OCHSENBEIN**
174 Avenue de France,
75013 París,
Francia5. **Baptiste FOURS**
55, Mulberry Close
CB4 2AS, Cambridge
Gran Bretaña2. **Olivier MONNIER**
174 Avenue de France,
75013 París,
Francia4. **Gérard COQUEREL**
192 Rue de l'Eglise
76500 Boos
Francia**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/FR207/000201Publicación Internacional No. WO 2007/090949Fecha: 5 de febrero de 2007Fecha: 16 de agosto de 2007**6****Título (54)****MONOHIDRATO DE RIMONABANT, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LO CONTIENEN****7****Clasificación Internacional (51) C07D 231/014****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

8 de febrero de 2006

(31) Número de Solicitud

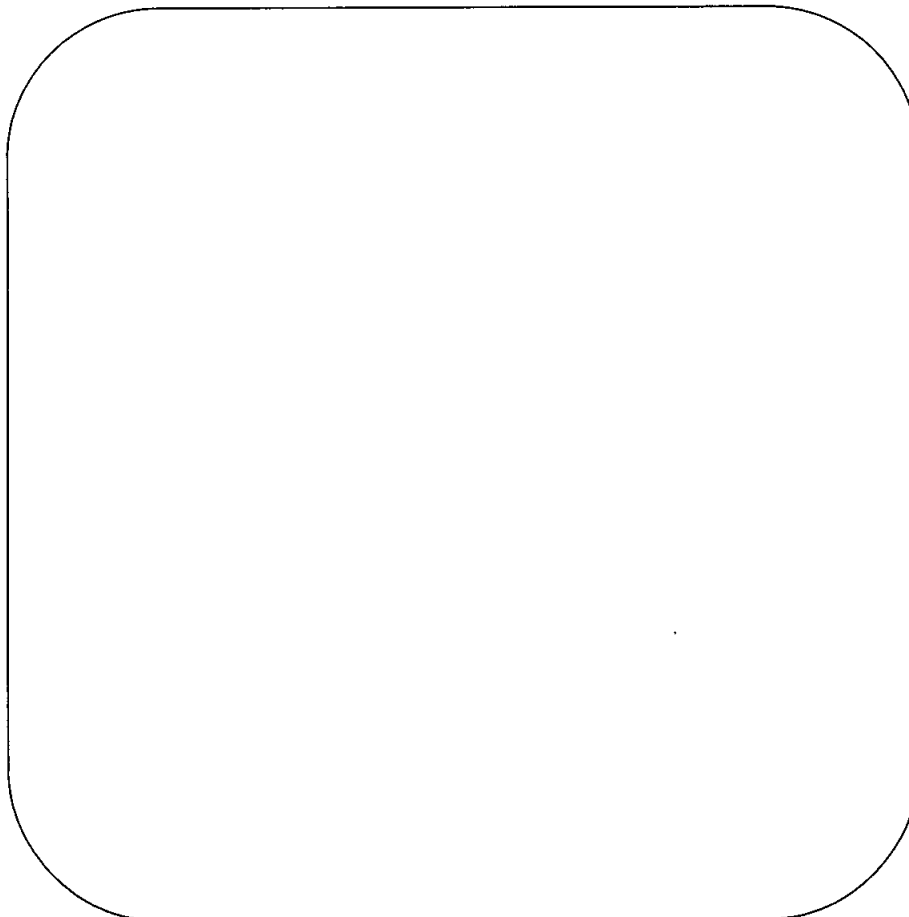
0601253**9****Comprobante de pago No.: 08-58,110****Fecha: 21 de julio de 2008**

10

Anexos:

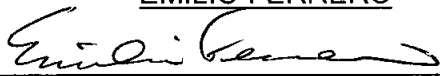
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión 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: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/090949 A1

Descripción:

Páginas 10 en el idioma original

Páginas 10 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s) 11

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

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

4

ME-43

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 3 - COLOMBIA

179

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
SANOFI-AVENTIS

14775
7804

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

F-75013 París, 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 4ª 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 tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, 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.

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

Además, confiero (conférimos) 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, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, varieties of plants 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, cancellation of administrative, judicial, nullity, injunctive, 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, admit

COPIA NOTARIAL DEL ORIGINAL
RECEIVED
28 JUL 2008
NOTARIAL COPY OF THE ORIGINAL
RECEIVED

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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

ARBOVILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par M. Koenig

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de Arboville

ATTESTE

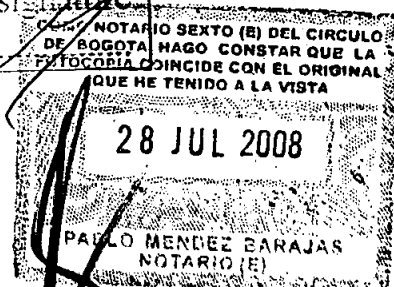
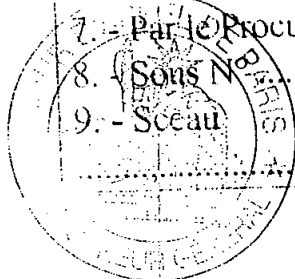
5. - à Paris le 21 JUIN 2005

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

7. - Sous N° 81902/2005

8. - Sceau

Le. signature



K. L. ASSOCIÉS
Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

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.

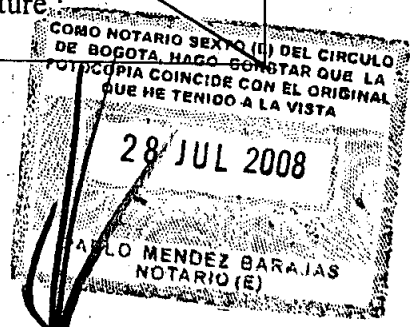
Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

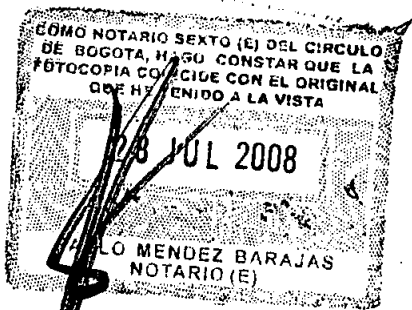
Le Notaire
(signature – cachet)



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





ATTESTATION
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^{re} K. K. K.*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *A. C. E. T. U. D. L.*

ATTESTE le **21 JUIN 2005**

5. - à Paris
7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81903*
9. - Sceau

Le *[Signature]* signature

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, 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.

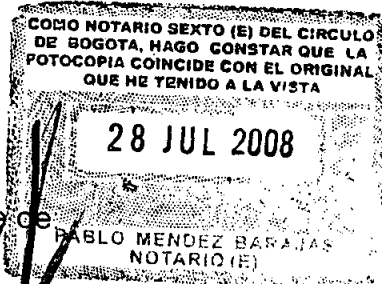
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



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

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

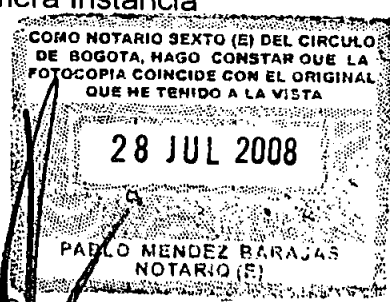
- 1. País: República Francesa
El presente Documento Público
- 2. Fue firmado por el Abogado Koenig
- 3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
- 4. Lleva el sello de SU DESPACHO

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/Stampilla:

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
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

[Handwritten signature]
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

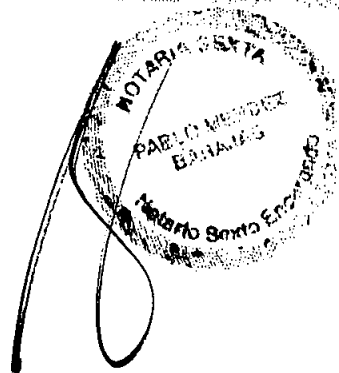
luc
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Maria Eugenia Samin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN FE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIR
(A) PUESTA(S) POR *Maria Eugenia Samin*
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
ES/SON AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005



COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 JUL 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 août 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/090949 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 231/14 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000201

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 5 février 2007 (05.02.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0601253 8 février 2006 (08.02.2006) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : MON-
NIER, Olivier [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Patent
Department Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR). COQUEREL, Gérard [FR/FR];
c/o Sanofi-Aventis, Patent Department Tri E2/300, 20,
avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). FOURS,
Baptiste [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Patent Department
Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony
(FR). DUPLAA, Hélène [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
Patent Département Tri E2/300, 20, avenue Raymond
Aron, F-92160 Anthony (FR). OCHSENBEIN, Philippe
[FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Patent Department Tri
E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony
(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

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

(54) Title: RIMONABANT MONOHYDRATE, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : LE MONOHYDRATE DE RIMONABANT, SON PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHAR-
MACEUTIQUES EN CONTENANT

(57) Abstract: The present invention relates to rimonabant monohydrate, to the process for preparing it and to the pharmaceutical
compositions containing it.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet le monohydrate de rimonabant, son procédé de préparation et les compositions
pharmaceutiques en contenant.

WO 2007/090949 A1

LE MONOHYDRATE DE RIMONABANT, SON PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT.

5 La présente invention a pour objet le monohydrate de rimonabant, son procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

Le rimonabant est la dénomination commune internationale du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

Ce composé, ses sels et ses solvats sont décrits dans le brevet européen 656354.

10 Une forme cristalline polymorphe du rimonabant appelée forme II est décrite dans la demande internationale WO2003 / 040105.

On a maintenant trouvé un solvat particulier : le monohydrate de rimonabant qui présente des propriétés avantageuses.

15 Par monohydrate de rimonabant, on entend le composé chimique constitué d'une molécule de rimonabant et d'une molécule d'eau.

Le monohydrate de rimonabant existe préférentiellement sous forme cristallisée. La présente invention est relative au monohydrate de rimonabant, et plus particulièrement à une forme cristalline du monohydrate de rimonabant.

20 Le fait d'obtenir un solvat du rimonabant avec une molécule d'eau est particulièrement avantageux car le monohydrate de rimonabant constitue un principe actif administrable à l'homme.

La forme cristalline du monohydrate de rimonabant constitue une poudre dont les caractéristiques sont améliorées par rapport aux poudres constituées soit par la forme cristalline I du rimonabant, soit par la forme cristalline II du rimonabant.

25 Ainsi, lors de l'isolement des cristaux de monohydrate de rimonabant par filtration à partir de la solution dans laquelle ils se sont formés, on observe de façon surprenante, une meilleure filtrabilité que lorsqu'il s'agit de filtrer des cristaux de forme I ou des cristaux de forme II du rimonabant. L'amélioration de la filtrabilité permet de raccourcir l'étape de filtration et entraîne une amélioration significative de la texture du gâteau de filtration qui se caractérise par une humidité faible de la poudre avant séchage et un faible taux de solvant résiduel avant séchage. La poudre résultante après séchage présente des propriétés physiques améliorées notamment en terme de coulabilité et donc de manipulabilité.

30 L'amélioration de la filtrabilité est mesurée par l'étude des caractéristiques du gâteau de filtration : pour le monohydrate de rimonabant sous forme cristalline, on

35

observe que celui-ci présente une résistance spécifique inférieure à celle mesurée pour la forme cristalline I et pour la forme cristalline II du rimonabant.

5 La coulabilité de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant a été mesurée et comparée à celle de la forme cristalline II du rimonabant. La coulabilité des formes cristallines est mesurée par l'indice de coulabilité ou indice de compressibilité ou indice de Carr tel que décrit dans R.L. Carr : Evaluation of flow properties of solids, Chem. Eng., 1965, 163-168 ainsi que, dans la pharmacopée européenne.

10 L'indice de coulabilité est calculé selon le rapport suivant : $IC = 100 \times (pt - pb)/pt$ où pt est la densité tapée, et, pb la densité brute. On considère que cet indice est bon s'il est inférieur à 20.

15 Les densités sont déterminées expérimentalement en tassant le produit dans une éprouvette graduée selon le mode opératoire décrit dans la pharmacopée européenne. Les densités sont déterminées après 10, 500, 1250 et 2500 coups. L'indice de Carr est déterminé à partir des données mesurées à 10 et 1250 coups.

Un indice de Carr inférieur ou égal à 20 % est considéré comme correspondant à un bon écoulement des poudres, tandis qu'un indice de Carr supérieur à 21 % est considéré comme correspondant à un écoulement des poudres passable, voire difficile ou très difficile.

20 Pour la forme cristalline du monohydrate de rimonabant, on mesure un indice de Carr égal à 20 %, c'est-à-dire bon, tandis que pour la forme cristalline II du rimonabant, on mesure un indice de Carr de l'ordre de 38 %, c'est-à-dire très difficile.

L'indice de Carr mesuré pour la forme cristalline I du rimonabant correspond également à une coulabilité très difficile.

25 Le bon indice de coulabilité de la forme cristalline de monohydrate de rimonabant indique que cette forme pourra aisément être mélangée à des excipients lors de la préparation de compositions pharmaceutiques pour l'administration du monohydrate de rimonabant. En particulier, lors de la préparation de comprimés, l'écoulement de la poudre est amélioré et la teneur en principe actif est mieux contrôlée. Grâce à la
30 meilleure coulabilité, le procédé de fabrication de comprimés peut être simplifié en supprimant certaines étapes telles que la granulation humide, le séchage et le calibrage, ce qui permet d'augmenter les cadences et de diminuer le coût de production.

35 La présente invention est également relative au procédé d'obtention du monohydrate de rimonabant. Ce procédé est caractérisé en ce que l'on dissout le

rimonabant dans un solvant organique et on ajoute de l'eau. Plus particulièrement ce procédé est caractérisé en ce que :

a) on prépare un mélange de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- 5 - le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- le toluène,
- le diméthylsulfoxyde,
- 10 - ou un mélange de ces solvants ;

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte.

Tout particulièrement, à l'étape a) on utilise un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- 15 - le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- ou un mélange de ces solvants ;

Préférentiellement, selon le procédé de l'invention, l'étape a) est réalisée à température ambiante.

20 De manière particulière, le procédé de préparation du monohydrate de rimonabant selon l'invention est caractérisé en ce que :

a) on prépare une solution saturée de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- 25 - le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- le toluène,
- le diméthylsulfoxyde,
- ou un mélange de ces solvants ;

30 b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;

c) on isole le monohydrate de rimonabant formé.

Tout particulièrement, à l'étape a) on utilise un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- 35 - le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,

- ou un mélange de ces solvants ;

Préférentiellement, après l'étape a) on filtre pour obtenir une solution saturée limpide.

5 Le monohydrate de rimonabant formé par le procédé selon l'invention est isolé par filtration.

De façon particulière, à l'étape a), on prépare une solution de rimonabant dans l'acétone. Plus particulièrement, on prépare une solution contenant entre 150 et 200 g/l de rimonabant dans l'acétone, et préférentiellement une solution contenant 200g/l de rimonabant dans l'acétone.

10 De façon particulière, à l'étape b) on ajoute de l'eau goutte à goutte de manière à obtenir un mélange acétone/eau contenant entre 10 et 30% d'eau en volume ; préférentiellement, le mélange contient 20% d'eau.

Un procédé d'obtention du monohydrate de rimonabant sous forme cristalline est caractérisé en ce que :

15 a) on prépare un mélange de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- 20 - le toluène,
- le diméthylsulfoxyde,
- ou un mélange de ces solvants ;

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;

c) on refroidit entre 0°C et 15°C ;

25 d) on filtre les cristaux formés.

Tout particulièrement, à l'étape a) on utilise un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- 30 - l'acétone,
- ou un mélange de ces solvants ;

De manière particulière, le procédé de préparation du monohydrate de rimonabant sous forme cristalline est caractérisé en ce que :

a) on prépare à température ambiante une solution saturée de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- 35 - le méthylcyclohexane,

- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- le toluène,
- 5 - le diméthylsulfoxyde,
- ou un mélange de ces solvants ;
- b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;
- c) on refroidit entre 0°C et 15°C ;
- d) on filtre les cristaux formés.
- 10 Tout particulièrement, à l'étape a) on utilise un solvant choisi parmi :
 - le méthylcyclohexane,
 - l'acétonitrile,
 - le 4-méthyl-2-pentanone,
 - l'acétone,
 - 15 - ou un mélange de ces solvants ;
- Préférentiellement, après l'étape a) on filtre pour obtenir une solution saturée limpide.
- Plus particulièrement, on peut préparer le monohydrate de rimonabant sous forme cristalline selon un procédé caractérisé en ce que :
- 20 a) on prépare à température ambiante un mélange contenant entre 150 et 200 g/l de rimonabant dans l'acétone, préférentiellement 200g/l ;
- b) on ajoute goutte à goutte entre 10% et 30% d'eau en volume, préférentiellement 20% d'eau en volume ;
- c) on refroidit à une température comprise entre 0°C et 15°C, préférentiellement 5°C ;
- 25 d) on filtre les cristaux formés.
- Après l'étape a), on peut filtrer le mélange formé afin d'obtenir une solution saturée limpide.
- Après la filtration de la dernière étape, le produit obtenu est séché à une température comprise entre la température ambiante et 40°C, préférentiellement à
- 30 température ambiante.
- De manière préférentielle, le solvant utilisé à l'étape a) du procédé selon l'invention est l'acétone, ce qui conduit à isoler le monohydrate de rimonabant à partir d'un mélange acétone/eau, ce mélange a des propriétés conductrices et son utilisation permet d'éviter l'accumulation de charges électrostatiques dangereuses sur le plan
- 35 industriel.

Le monohydrate de rimonabant est caractérisé par différents éléments de son analyse physico-chimique.

Teneur en eau :

Le monohydrate de rimonabant est caractérisé par l'analyse élémentaire et par l'analyse de la teneur en eau mesurée sur un appareil *Karl Fisher*.

Analyse élémentaire : $C_{22}H_{23}O_2N_4Cl_3$.

	C	H	N
Théorique	54,84	4,81	11,63
Mesurée	55,07	4,83	11,50

Les valeurs théorique et mesurée tiennent compte de la présence d'une molécule d'eau.

Teneur en eau mesurée : $3,7\% \pm 0,5\%$; calculée : 3,74%.

La teneur en eau indique la présence de l'équivalent d'une molécule d'eau par molécule de produit.

Thermogravimétrie :

L'analyse thermogravimétrique a été réalisée pour le monohydrate de rimonabant par un appareil d'analyse thermogravimétrique TGA 2950, commercialisé par TA Instruments SARL (PARIS, France) ; on opère sous atmosphère d'azote, la température initiale est de 30°C, elle augmente à une vitesse de 10°C/minute jusqu'à la décomposition du produit.

La perte de masse théorique correspondant à une mole d'eau est de 3.74%. Expérimentalement par analyse thermogravimétrique, elle est égale à 3.55%. Ce résultat est en accord avec la théorie et confirme que le produit testé contient une molécule d'eau qui part dans la même zone en température que par analyse enthalpique différentielle, à savoir entre 40°C et 100°C (*figure 1*).

La courbe de perte de masse par thermogravimétrie indique que la molécule d'eau présente est une molécule d'hydratation.

La forme cristalline du monohydrate de rimonabant a également été analysée et caractérisée.

Analyse enthalpique différentielle (en anglais : Differential Scanning Calorimetry) :

L'analyse enthalpique différentielle de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant est réalisée dans les mêmes conditions sur un appareil d'analyse enthalpique différentielle MDSC 2920, commercialisé par TA Instruments SARL (PARIS, France) ; on opère sous atmosphère d'azote, la température initiale est de

30°C, elle augmente à une vitesse de 10°C/minute. On compare avec les résultats obtenus dans les mêmes conditions pour la forme cristalline II du rimonabant.

Pour chaque composé, on mesure le pic de fusion et la différence d'enthalpie de la substance (ΔH) avant et après la fusion, en Joule par gramme de matière.

5 Selon la *figure 2*, la forme cristalline II présente un pic de fusion à $157 \pm 2^\circ\text{C}$ avec $\Delta H = 66 \pm 2 \text{ J/g}$.

Selon la *figure 3*, la forme cristalline du monohydrate de rimonabant perd sa molécule d'eau de cristallisation entre 40°C et 100°C . Elle présente simultanément un pic de fusion situé entre $95^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ et $115^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

10 L'analyse de mesure de sorption/désorption de vapeur d'eau est réalisée sur la forme cristalline du monohydrate de rimonabant sur un appareil d'analyse SGA100 commercialisé par VTI (USA). On opère entre 0% et 100% d'humidité relative à 25°C après dégazage de la forme monohydratée à 80°C pendant 3 heures. Le monohydrate de rimonabant perd sa molécule d'eau d'hydratation au cours du séchage à 80°C . Au cours du cycle de sorption de vapeur d'eau, la transformation du rimonabant en monohydrate de rimonabant se produit à partir de 40% d'humidité relative. L'isotherme de sorption/désorption est représenté à la *figure 4*.

15 Selon la présente invention, la forme cristalline du monohydrate de rimonabant est également caractérisée par son spectre infra-rouge (I.R.). Celui-ci est comparé à celui de la forme cristalline II du rimonabant précédemment décrit.

20 Les spectres infra-rouges (I.R.) de ces 2 formes cristallines du rimonabant sont enregistrés sur des spectrophotomètres Perkin Elmer System 2000 FT-IR, entre 400 cm^{-1} et 4000 cm^{-1} , avec une résolution de 4 cm^{-1} , dans une pastille de bromure de potassium, le composé testé étant à la concentration de 0,5 % en masse.

25 Ces spectres, sont caractérisés par les bandes d'absorptions reportées dans les tableaux 1 et 2 suivants.

TABLEAU 1 :

Spectre I.R., Forme cristalline de monohydrate de rimonabant

$\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)}$
3637	1264
3385	990
1658	918
1554	780
1496	

17

TABLEAU 2 :
Spectre I.R., Forme cristalline II du rimonabant

λ (cm ⁻¹)	λ (cm ⁻¹)
3311	1484
2787	986
1683	922
1526	781

La bande large observée de 3637 à 3208 cm⁻¹ sur le spectre IR de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant (figure 5) correspond à la vibration des liaisons H-O-H de l'hydrate et constitue une des caractéristiques dudit spectre IR.

Pour le reste des spectres IR, en comparant les figures 5 et 6 où ils sont représentés, on observe de légères différences au niveau des positions et/ou des intensités des raies, mais les 2 spectres présentent la même allure générale.

Ainsi le spectre IR de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant caractérisé par les bandes d'absorption suivantes : λ (cm⁻¹) = 3637 ; 3385 ; 1658 ; 1554 ; 1496 ; 990 ; 780 et plus particulièrement par les bandes λ = 3637 cm⁻¹ ; 3385 cm⁻¹ ; 1658 cm⁻¹ ; 1554 cm⁻¹ et 1496 cm⁻¹.

La forme cristalline du monohydrate de rimonabant est également caractérisée par les raies caractéristiques du diffractogramme de rayons X sur poudre.

Le profil de diffraction des rayons X (RX) de la poudre (angle de diffraction) est établi avec un diffractomètre Siemens D500TT (thêta/thêta), type Bragg-Brentano ; source CuK α ₁, λ = 1,5406Å ; domaine de balayage 2° à 40° à 1° par minute en 2 thêta de Bragg.

Les raies caractéristiques du diffractogramme sont reportées dans le tableau 3 suivant :

TABLEAU 3 :
Rayons X sur poudre, forme cristalline du monohydrate de rimonabant

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=9.049	9.311
d=8.35	10.586
d=6.501	13.610
d=4.964	17.854
d=4.167	21.307

Dans les mêmes conditions, les raies caractéristiques du diffractogramme RX sur poudre de la forme cristalline II du rimonabant est enregistré, les raies caractéristiques sont reportées dans le tableau 4 ci-après :

5

TABLEAU 4 :
Rayons X sur poudre, forme cristalline II du rimonabant

10

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=17,41664	5,070
d=8,70963	10,148
d=8,19062	10,793
d=5,82785	15,191
d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

15

Les diffractogrammes correspondants sont reproduits dans les figures 7 et 8. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant est également caractérisée par sa structure cristalline pour laquelle les paramètres de maille ont été déterminés par diffraction des rayons X sur monocristal.

20

TABLEAU 5 :
Paramètre de maille, Forme cristalline du monohydrate de rimonabant

25

Formule moléculaire	C13 N4 O2 C22 H23
Poids moléculaire	481.79
Structure de la maille	triclinique
Groupe d'espace	P -1
Paramètre de maille a	7.424(2)Å
Paramètre de maille b	13.223(3)Å
Paramètre de maille c	24.718(6)Å
Paramètre de maille α	96.89(1)°
Paramètre de maille β	96.17(1)°

30

35

Paramètre de maille γ	90.66(1)°
Volume de maille	2394(1)Å ³
Nombre de molécules par maille : Z	4
Densité calculée	1.336g/cm ⁻³

Les valeurs () dans la colonne de droite correspondent aux écarts types observés pour cette mesure.

A la *figure 9*, les diffractogrammes théorique et expérimental du monohydrate de rimonabant sont comparés par superposition.

A partir des paramètres de maille et des coordonnées atomiques x, y, z des atomes de la molécule, des logiciels de calcul permettent de tracer des vues projetées de la maille cristalline de la molécule concernée.

Comme on le voit sur la *figure 10* cette représentation de la molécule dans la maille cristalline met en évidence la présence de la molécule d'eau qui participe bien à l'édifice cristallin (eau de cristallisation).

Exemple : préparation de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant.

80 g de rimonabant forme II sont mis en suspension dans 400 ml d'acétone à température ambiante sous agitation pendant une nuit. La suspension est filtrée de manière à obtenir une solution de rimonabant dans l'acétone saturée et limpide. 100 ml d'eau sont introduits dans cette solution, ce qui provoque l'insolubilisation progressive du monohydrate de rimonabant sous forme cristalline. La suspension obtenue est refroidie à 5°C, puis filtrée. Le produit est séché à température ambiante pendant 48 heures.

On obtient 65 g du composé attendu dont la teneur en eau est 3,4%, ce qui est conforme à la teneur en eau théorique (3,7 %).

Le titre en rimonabant du composé obtenu est 96,6 %. Ainsi, il apparaît qu'aucune impureté n'est quantifiable dans le composé obtenu.

Le Diagramme RX sur poudre est représenté à la *figure 11*.

REVENDICATIONS

1. Le monohydrate de rimonabant.
2. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1
caractérisé par un pic de fusion situé entre $95^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ et $115^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
3. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1,
caractérisée par les bandes d'absorption du spectre infrarouge décrites ci-après :

$\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)}$
3637	1264
3385	990
1658	918
1554	780
1496	

4. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1,
caractérisée par les bandes d'absorption du spectre infrarouge décrites ci-après :
 $\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3637 ; 3385 ; 1658 ; 1554 ; 1496$.
5. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1,
caractérisée par les raies du diffractogrammes de rayons X sur poudre décrites ci-
après :

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=9.049	9.311
d=8.35	10.586
d=6.501	13.610
d=4.964	17.854
d=4.167	21.307

6. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1,
caractérisée par les paramètres de maille décrits ci-après :

Formule moléculaire	C13 N4 O2 C22 H23
Poids moléculaire	481.79
Structure de la maille	triclinique

	Groupe d'espace	P -1
	Paramètre de maille a	7.424(2)Å
	Paramètre de maille b	13.223(3)Å
5	Paramètre de maille c	24.718(6)Å
	Paramètre de maille α	96.89(1)°
	Paramètre de maille β	96.17(1)°
	Paramètre de maille γ	90.66(1)°
	Volume de maille	2394(1)Å ³
10	Nombre de molécules par maille : Z	4
	Densité calculée	1.336g/cm ⁻³

7. Procédé de préparation du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on dissout le rimonabant dans un solvant organique et on ajoute de l'eau.

8. Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que :

a) on prépare un mélange de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- le toluène,
- le diméthylsulfoxyde,
- ou un mélange de ces solvants ;

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte.

9. Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que :

a) on prépare à température ambiante une solution saturée de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- le toluène,
- le diméthylsulfoxyde,
- ou un mélange de ces solvants ;

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;

c) on isole le monohydrate de rimonabant formé.

10. Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que :

à l'étape a), on prépare une solution de rimonabant dans l'acétone,

à l'étape b), on ajoute de l'eau goutte à goutte de manière à obtenir un mélange
5 acétone/eau contenant entre 10 et 30% d'eau en volume.

11. Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que :

à l'étape a), on prépare une solution contenant entre 150 et 200 g/l de rimonabant
dans l'acétone.

12. Procédé selon la revendication 7 de préparation de la forme cristalline du
10 monohydrate de rimonabant caractérisé en ce que :

a) on prépare un mélange de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,

- l'acétonitrile,

- le 4-méthyl-2-pentanone,

15 - l'acétone,

- le toluène,

- le diméthylsulfoxyde,

- ou un mélange de ces solvants ;

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;

20 c) on refroidit à une température comprise entre 0° et 15°C.

13. Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que :

a) on prépare à température ambiante une solution saturée de rimonabant dans un
solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,

25 - l'acétonitrile,

- le 4-méthyl-2-pentanone,

- l'acétone,

- le toluène,

- le diméthylsulfoxyde,

30 - ou un mélange de ces solvants ;

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;

c) on refroidit entre 0°C et 15°C ;

d) on filtre les cristaux formés.

14. Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que à l'étape a) on prépare à
35 température ambiante une solution saturée de rimonabant dans l'acétone.

15. Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que à l'étape a) on prépare à température ambiante un mélange contenant entre 150 et 200 g/l de rimonabant dans l'acétone ;
à l'étape b), on ajoute goutte à goutte entre 10 % et 30 % d'eau en volume.

5

10

15

20

25

30

35

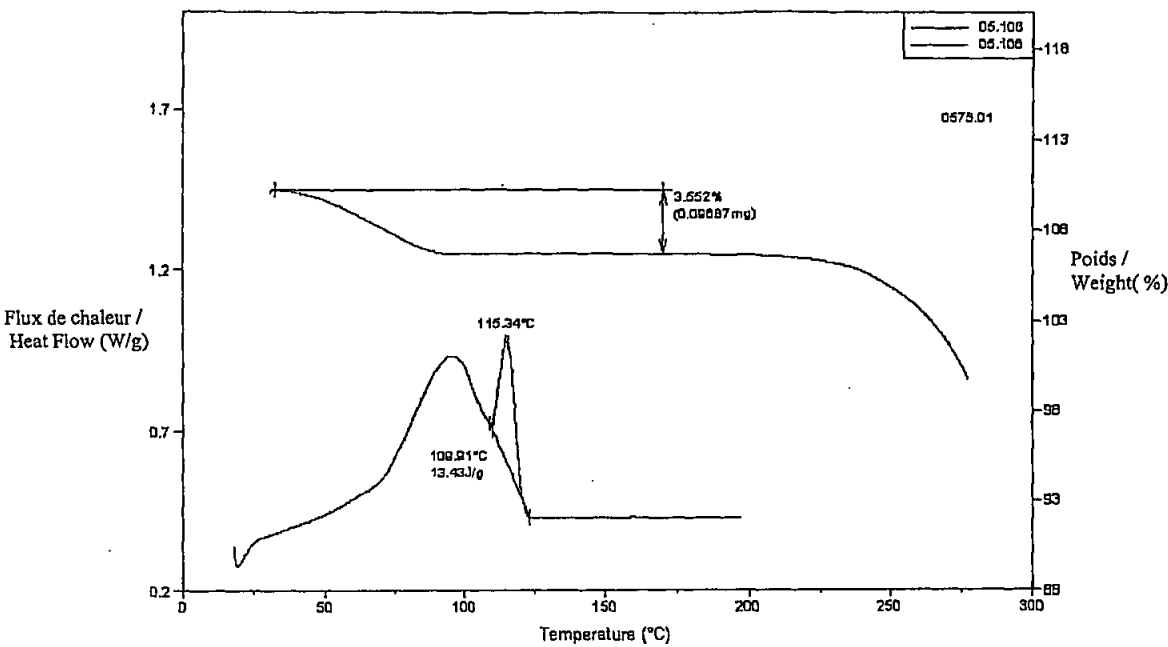


Figure 1: Thermogravimétrie et analyse enthalpique différentielle
du monohydrate de rimonabant

DSC

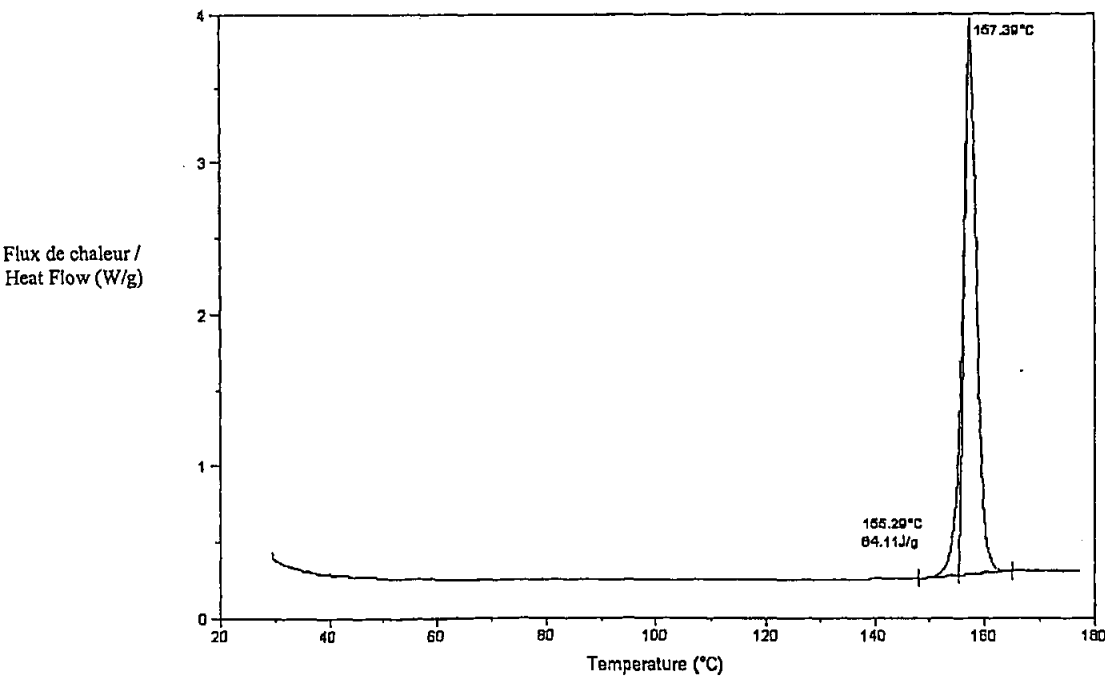


Figure 2: Analyse enthalpique différentielle de
la forme cristalline II du rimonabant

25

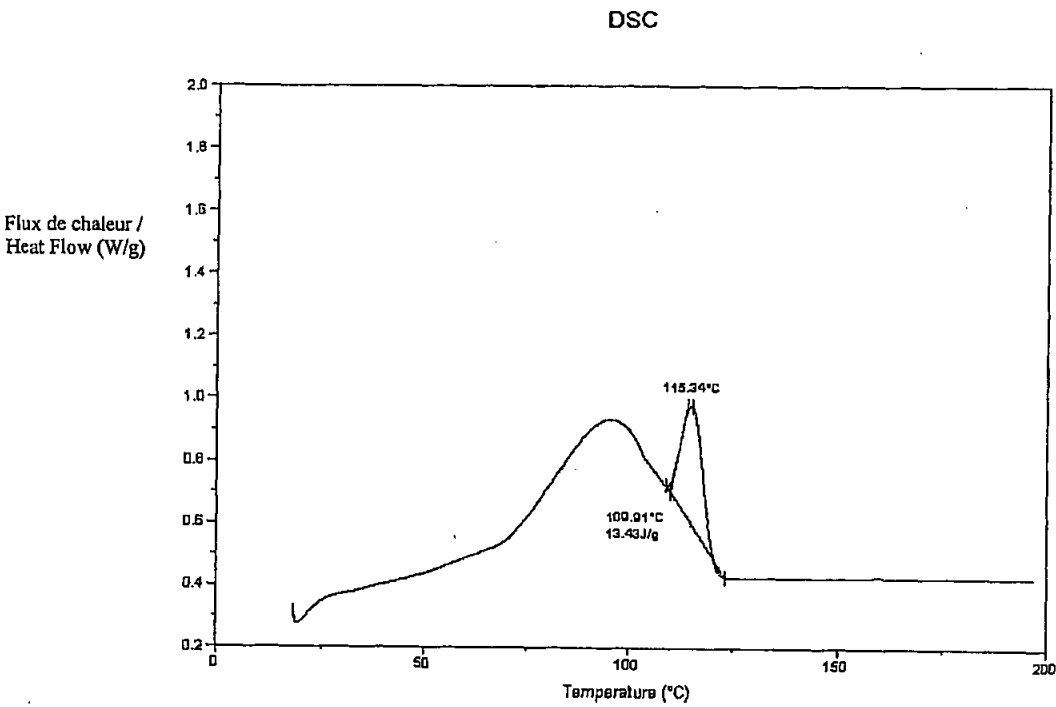


Figure 3 : Analyse enthalpique différentielle de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant

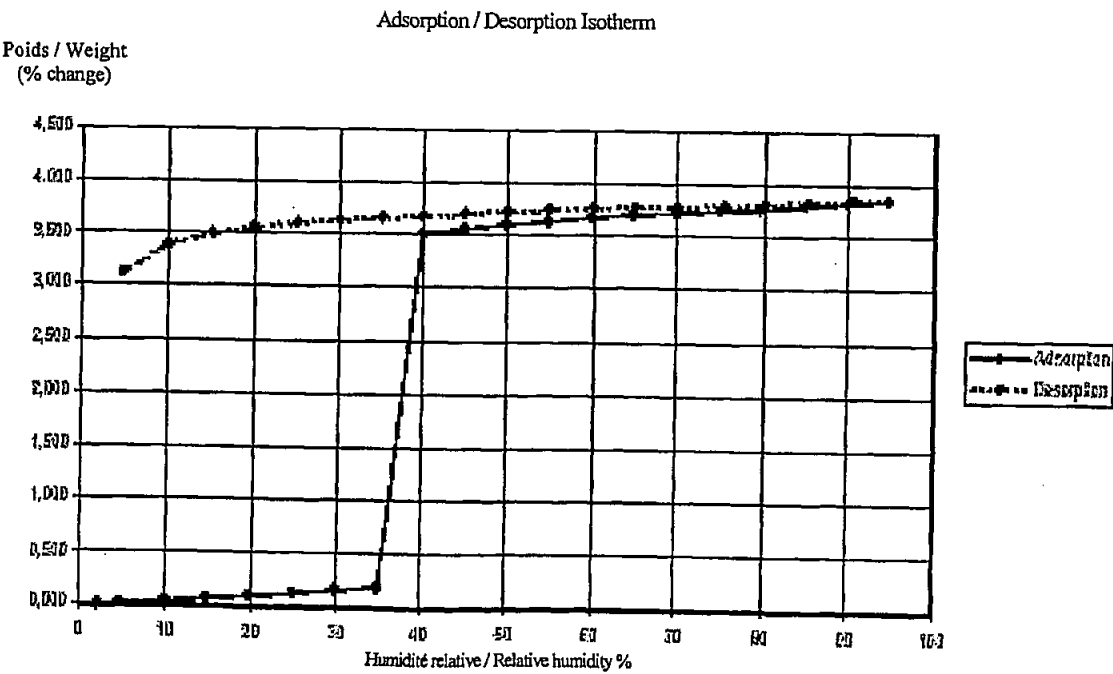


Figure 4 : Isotherme de sorption / désorption à 25°C de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant

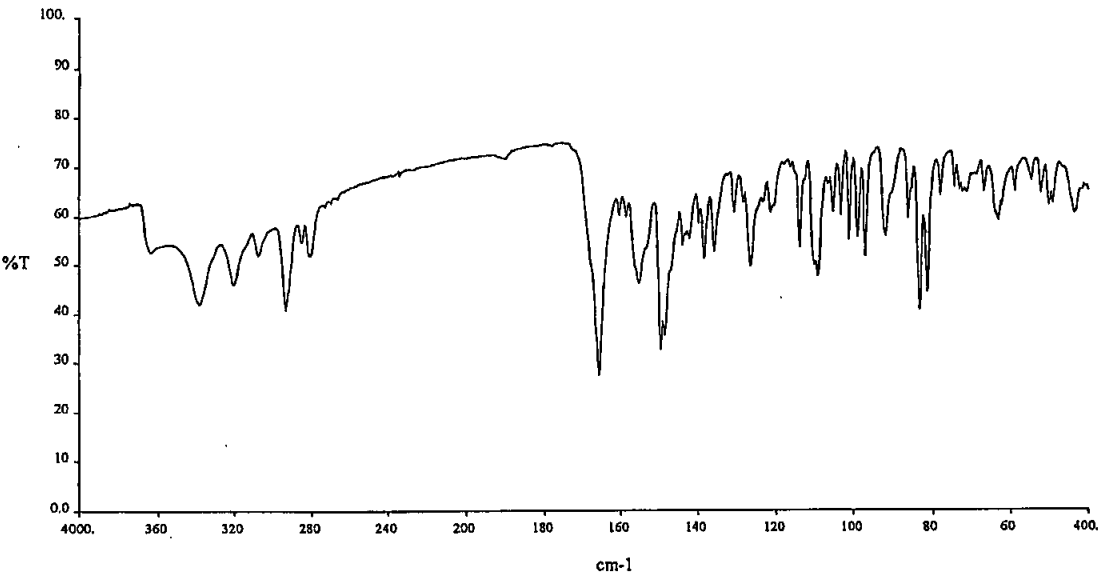


Figure 5 : Spectre infrarouge de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant

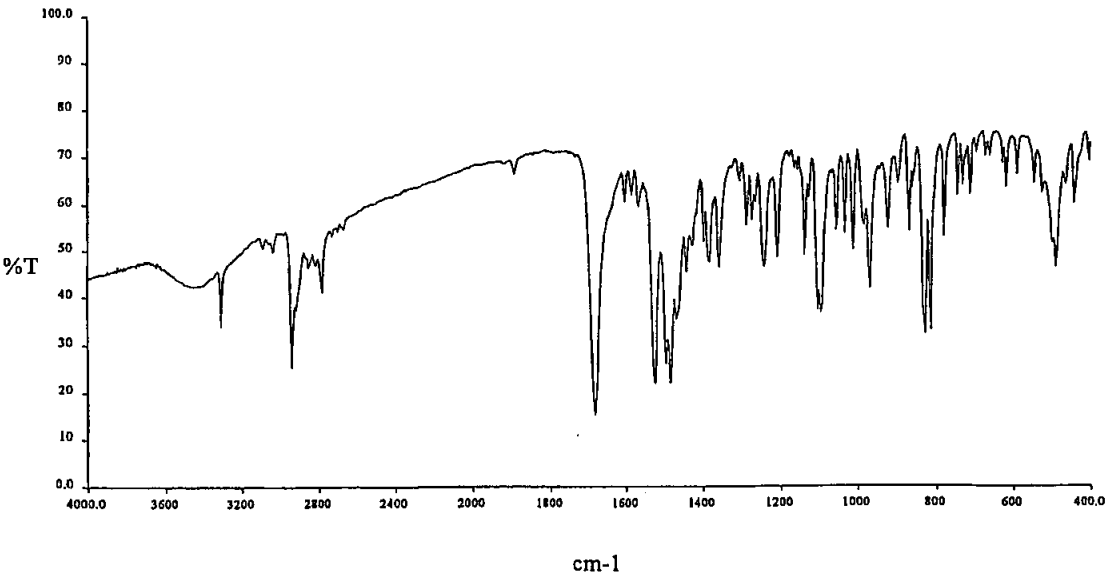


Figure 6 : Spectre infrarouge de la forme cristalline II du rimonabant

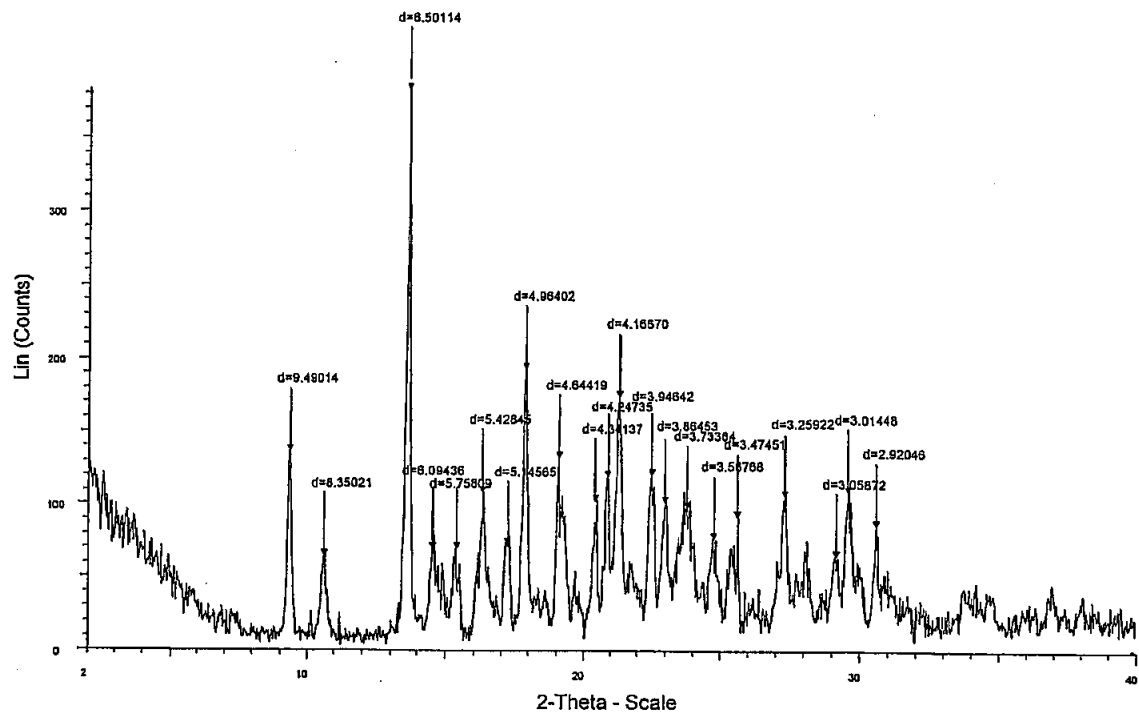


Figure 7 : Diffractogramme des RX sur poudre de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant

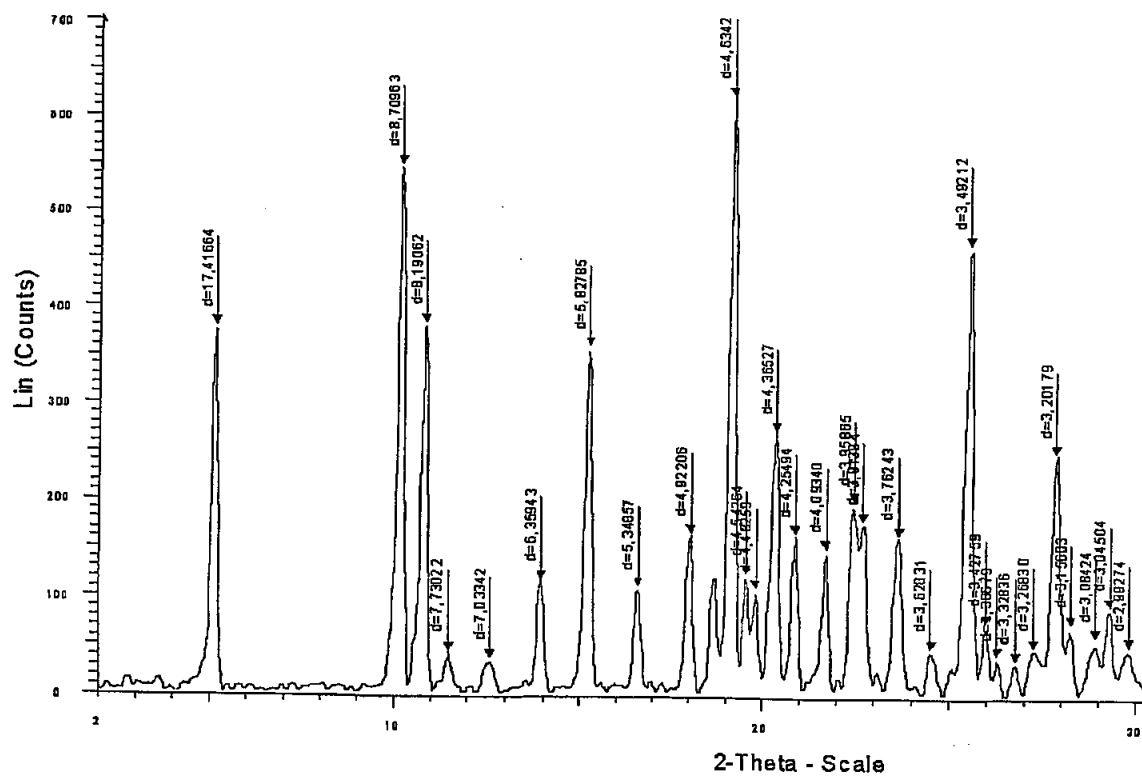


Figure 8 : Diffractogramme des Rayons X sur poudre de la forme cristalline II du rimonabant

WO 2007/090949

5/7

PCT/FR2007/000201

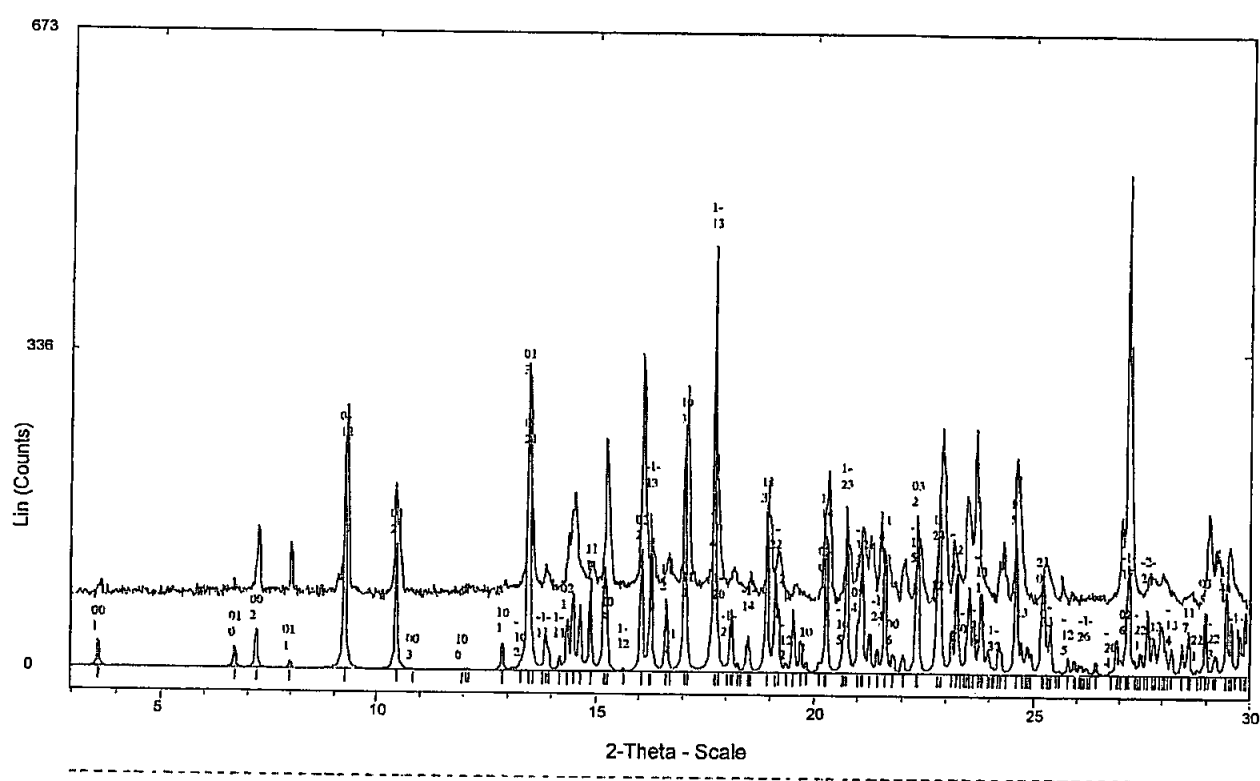


Figure 9 : Superposition du diffractogramme RX théorique (bleu, en bas) et expérimental (vert, en haut) de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant

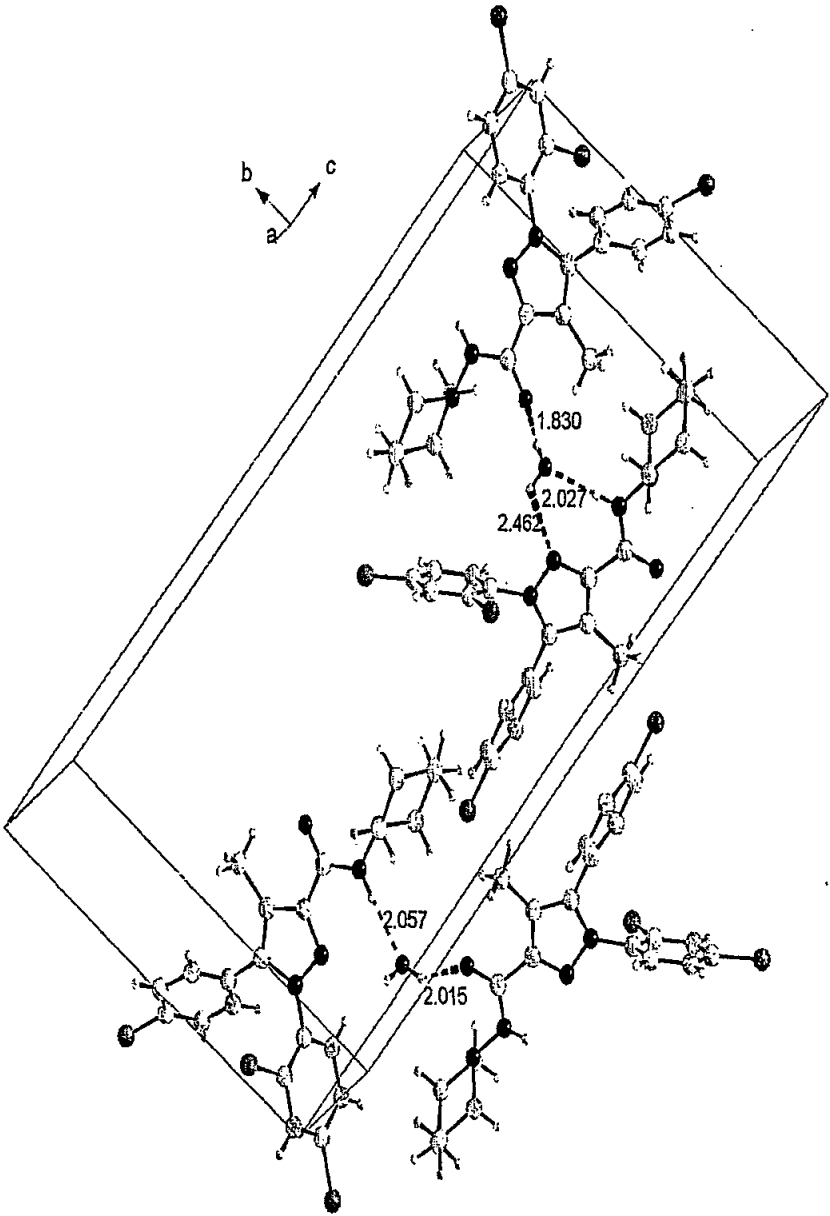


Figure 10 : Maille cristalline du monohydrate de rimonabant montrant les liaisons hydrogène.

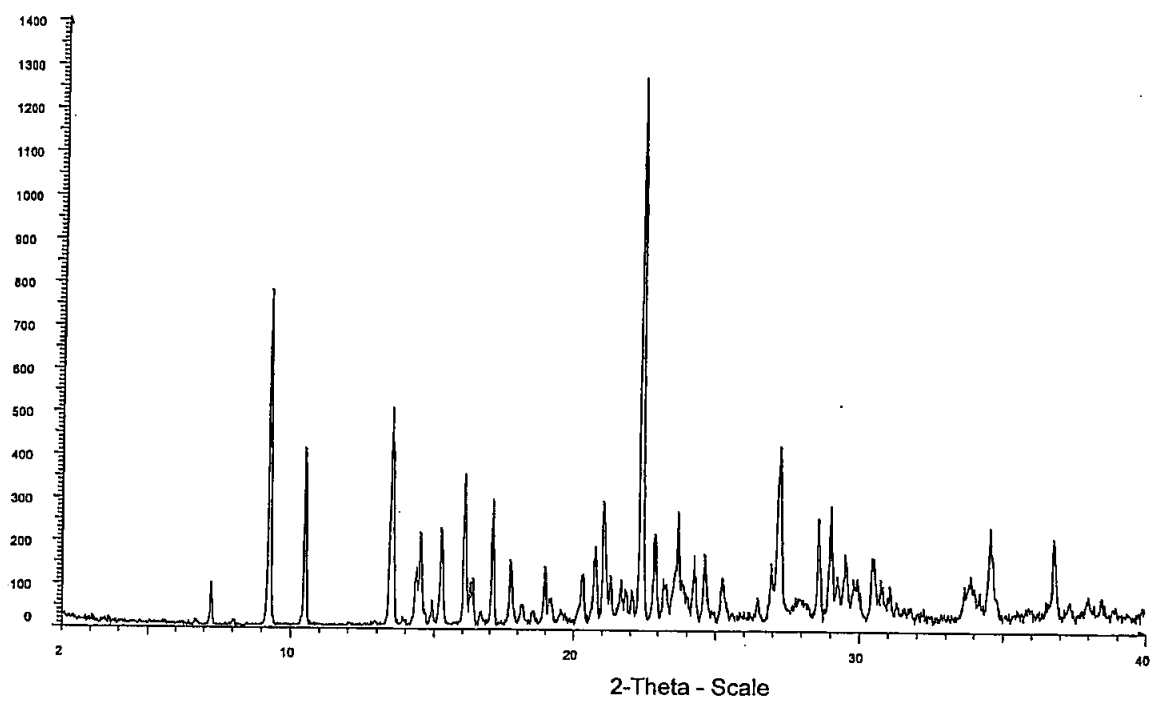


Figure 11 : Diffractogramme de Rayons X sur poudre de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant obtenu à l'exemple 1

MONOHIDRATO DE RIMONABANT, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LO CONTIENEN.

La presente invención tiene por objeto el monohidrato de rimonabant, su
5 procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que lo contienen.

El rimonabant es la denominación común internacional (DCI) del N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida.

Este compuesto, sus sales y sus solvatos están descritos en la patente europea
656354.

10 Una forma cristalina polimorfa del rimonabant denominada forma II se describe en la solicitud de patente internacional WO2003 / 040105.

Se ha encontrado ahora un solvato particular: el monohidrato de rimonabant que presenta propiedades ventajosas.

15 Por monohidrato de rimonabant, se entiende el compuesto químico constituido por una molécula de rimonabant y una molécula de agua.

El monohidrato de rimonabant existe preferentemente en forma cristalizada. La presente invención se refiere al monohidrato de rimonabant, y más particularmente a una forma cristalina del monohidrato de rimonabant.

20 El hecho de obtener un solvato del rimonabant con una molécula de agua es particularmente ventajoso porque el monohidrato de rimonabant constituye un principio activo administrable a seres humanos.

La forma cristalina del monohidrato de rimonabant constituye un polvo cuyas características están mejoradas con respecto a los polvos constituidos bien sea por la forma cristalina I del rimonabant o bien por la forma cristalina II del rimonabant.

25 Así, cuando se aíslan cristales de monohidrato de rimonabant por filtración a partir de la solución en la cual se han formado, se observa de modo sorprendente, una mejor filtrabilidad que cuando se trata de filtrar cristales de forma I o cristales de forma II del rimonabant. La mejora de la filtrabilidad permite acortar la etapa de filtración e implica una mejora de la textura de la torta de filtración que se caracteriza por una baja
30 humedad del polvo antes del secado y una baja proporción de disolvente residual antes del secado. El polvo resultante después del secado presenta propiedades físicas mejoradas principalmente en términos de vertibilidad y por tanto de manipulabilidad.

La mejora de la filtrabilidad se mide por el estudio de las características de la torta de filtración: para el monohidrato de rimonabant en forma cristalina, se observa
35 que éste presenta una resistencia específica inferior a la medida para la forma cristalina I y para la forma cristalina II del rimonabant.

La colabilidad de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant se ha medido y comparado a la de la forma cristalina II del rimonabant. La colabilidad de las formas cristalinas se mide por el índice de colabilidad o índice de compresibilidad o índice de Carr tal como se describe en R.L. Carr : Evaluation of flow properties of solids, Chem.

5 Eng., 1965, 163-168 así como en la farmacopea europea.

El índice de colabilidad se calcula según la relación siguiente : $IC = 100 \times (pt - pb)/pt$ donde pt es la densidad comprimida y pb la densidad bruta. Se considera que este índice es bueno si es inferior a 20.

10 Las densidades se determinan experimentalmente comprimiendo el producto en una probeta graduada según el modo de operación descrito en la farmacopea europea. Las densidades se determinan después de 10, 500, 1250 y 2500 golpes. El índice de Carr se determina a partir de los datos medidos a 10 y 1250 golpes.

15 Un índice de Carr inferior o igual a 20 % se considera que corresponde a una buena fluencia de los polvos, mientras que un índice de Carr superior a 21 % se considera que corresponde a una fluencia de los polvos aceptable, véase difícil o muy difícil.

Para la forma cristalina del monohidrato de rimonabant, se mide un índice de Carr igual a 20 %, es decir, bueno, mientras que para la forma cristalina II del rimonabant, se mide un índice de Carr del orden de 38 %, es decir, muy difícil.

20 El índice de Carr medido para la forma cristalina I del rimonabant corresponde igualmente a una colabilidad muy difícil.

25 El buen índice de colabilidad de la forma cristalina de monohidrato de rimonabant indica que esta forma podrá mezclarse fácilmente con excipientes durante la preparación de composiciones farmacéuticas para administración del monohidrato de rimonabant. En particular, durante la preparación de comprimidos, la fluencia del polvo se mejora y el contenido de principio activo se controla mejor. Gracias a la mejor colabilidad, el procedimiento de fabricación de comprimidos puede simplificarse suprimiendo ciertas etapas tales como la granulación húmeda, el secado y calibrado, lo que permite aumentar las cadencias y disminuir el coste de producción.

30 La presente invención se refiere igualmente al procedimiento de obtención del monohidrato de rimonabant. Este procedimiento se caracteriza porque se disuelve el rimonabant en un disolvente orgánico y se añade agua. Más particularmente este procedimiento se caracteriza por que:

- 35 a) se prepara una mezcla de rimonabant en un disolvente elegido entre:
- metilciclohexano,
 - acetonitrilo,

- 4-metil-2-pentanona,
- acetona,
- tolueno
- dimetilsulfóxido
- 5 - o una mezcla de estos disolventes; y

b) se añade agua gota a gota.

Más particularmente, en la etapa a) se utiliza un disolvente elegido entre

- metilciclohexano,
- acetonitrilo,
- 10 - 4-metil-2-pentanona,
- acetona,
- o una mezcla de estos disolventes;

Preferentemente, según el procedimiento de la invención, la etapa a) se realiza a temperatura ambiente.

15 De manera particular, el procedimiento de preparación del monohidrato de rimonabant según la invención se caracteriza por que :

a) para una disolución saturada de rimonabant en un disolvente elegido entre:

- metilciclohexano,
- 20 - acetonitrilo,
- 4-metil-2-pentanona,
- acetona,
- tolueno,
- dimetilsulfóxido,
- 25 - o una mezcla de estos disolventes ;

b) se añade agua gota a gota ;

c) se aísla el monohidrato de rimonabant formado.

Más particularmente, en la etapa a) se utiliza un disolvente elegido entre :

- metilciclohexano,
- 30 - acetonitrilo,
- 4-metil-2-pentanona,
- acetona,
- o una mezcla de estos disolventes;

35 Preferentemente, después de la etapa a) se filtra para obtener una disolución saturada límpida.

El monohidrato de rimonabant formado por el procedimiento según la invención se aísla por filtración.

De manera particular, en la etapa a), se prepara una solución de rimonabant en acetona. Más particularmente, se prepara una solución que contiene entre 150 y 200 g/l de rimonabant en acetona, y preferentemente una solución que contiene 200 g/l de rimonabant en acetona.

De manera particular, en la etapa b) se añade agua gota a gota de manera que se obtenga una mezcla de acetona/agua que contiene entre 10 y 30% de agua en volumen; preferentemente, la mezcla contiene 20% de agua.

Un procedimiento de obtención del monohidrato de rimonabant en forma cristalina se caracteriza porque:

a) se prepara una mezcla de rimonabant en un disolvente elegido entre:

- metilciclohexano,
- acetonitrilo,
- 4-metil-2-pentanona,
- acetona,
- tolueno,
- dimetilsulfóxido
- o una mezcla de estos disolventes;

b) se añade agua gota a gota;

c) se enfría entre 0°C y 15°C; y

d) se filtran los cristales formados.

Más particularmente, en la etapa a) se utiliza un disolvente elegido entre :

- metilciclohexano,
- acetonitrilo,
- 4-metil-2-pentanona,
- acetona,
- o una mezcla de estos disolventes;

De forma particular, el procedimiento de preparación del monohidrato de rimonabant en forma cristalina se caracteriza por que :

a) se prepara a temperatura ambiente una disolución saturada de rimonabant en un disolvente elegido entre:

- metilciclohexano,
- acetonitrilo,
- 4-metil-2-pentanona,
- acetona,

El monohidrato de rimonabant se caracteriza por el análisis elemental y por el análisis de su contenido en agua medido en un aparato *Karl Fisher*.

Análisis elemental: $C_{22}H_{23}O_2N_4Cl_3$.

	C	H	N
Teórico	54,84	4,81	11,63
Medido	55,07	4,83	11,50

5 Los valores teórico y medido tienen en cuenta la presencia de una molécula de agua.

Contenido en agua medido: $3,7\% \pm 0,5\%$; calculado: 3,74%.

El contenido en agua indica la presencia del equivalente de una molécula de agua por molécula de producto.

10 Termogravimetría:

El análisis termogravimétrico se realizó para el monohidrato de rimonabant en un aparato de análisis termogravimétrico TGA 2950, comercializado por TA Instruments SARL (PARIS, Francia); se trabaja bajo atmósfera de nitrógeno, la temperatura inicial es 30°C, aumenta a una velocidad de 10°C/minuto hasta la descomposición del

15 producto.

La pérdida de peso teórica corresponde a un mol de agua es 3,74%. Experimentalmente por análisis termogravimétrico, es igual a 3,55%. Este resultado está de acuerdo con la teoría y confirma que el producto ensayado contiene una molécula de agua que parte en la misma zona de temperatura que para el análisis

20 entálpico diferencial, a saber entre 40°C y 100°C (**Figura 1**).

La curva de pérdida de peso por termogravimetría indica que la molécula de agua presenta una molécula de hidratación.

La forma cristalina del monohidrato de rimonabant ha sido analizada igualmente y caracterizada.

25 Análisis entálpico diferencial (en inglés: DSC = *Differential Scanning Calorimetry*):

El análisis entálpico diferencial de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant se realiza en las mismas condiciones en un aparato de análisis entálpico diferencial MDSC 2920, comercializado por TA Instruments SARL (PARIS, Francia); se

30 trabaja en atmósfera de nitrógeno, la temperatura inicial es 30°C, aumenta a una velocidad de 10°C/minuto. Se compara con los resultados obtenidos en las mismas condiciones para la forma cristalina II del rimonabant.

Para cada compuesto, se mide el pico de fusión y la diferencia de entalpía de la sustancia (ΔH) antes y después de la fusión, en Julios por gramo de materia.

Según la **Figura 2**, la forma cristalina II presenta un pico de fusión a $157 \pm 2^\circ\text{C}$ con $\Delta H = 66 \pm 2 \text{ J/g}$.

5 Según la **Figura 3**, la forma cristalina del monohidrato de rimonabant pierde su molécula de agua de cristalización entre 40°C y 100°C . Presenta simultáneamente un pico de fusión situado entre $95^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ y $115^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

El análisis de la medida de sorción/desorción de vapor de agua se realiza sobre la forma cristalina del monohidrato de rimonabant en un aparato de análisis SGA100
10 comercializado por VTI (EE.UU.). Se trabaja entre 0% y 100% de humedad relativa a 25°C después de desgasificación de la forma monohidratada a 80°C durante 3 horas. El monohidrato de rimonabant pierde su molécula de agua de hidratación en el curso del secado a 80°C . En el curso del ciclo de sorción de vapor de agua, la transformación del rimonabant en monohidrato de rimonabant se produce a partir de 40%
15 de humedad relativa. La isoterma de sorción/desorción se representa en la **Figura 4**.

Según la presente invención, la forma cristalina del monohidrato de rimonabant se caracteriza igualmente por su espectro infra-rojo (I.R.). Este se compara con el de la forma cristalina II del rimonabant precedentemente descrito.

Los espectros infra-rojos (I.R.) de estas 2 formas cristalinas del rimonabant están
20 registrados en espectrofotómetros Perkin Elmer System 2000 FT-IR, entre 400 cm^{-1} y 4000 cm^{-1} , con una resolución de 4 cm^{-1} , en una pastilla de bromuro de potasio, estando el compuesto ensayado a la concentración de 0,5 % en peso.

Estos espectros, están caracterizados por las bandas de absorción descritas en las Tablas 1 y 2 siguientes.

25 TABLA 1
Espectro I.R., Forma cristalina de monohidrato de rimonabant

$\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)}$
3637	1264
3385	990
1658	918
1554	780
1496	---

TABLA 2 :
Espectro I.R., Forma cristalina II del rimonabant

λ (cm ⁻¹)	λ (cm ⁻¹)
3311	1484
2787	986
1683	922
1526	781

5 La banda grande observada de 3637 a 3208 cm⁻¹ en el espectro IR de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant (figura 5) corresponde a la vibración de los enlaces H-O-H del hidrato constituye una de las características de dicho espectro IR.

Para el resto de espectros IR, comparando las **Figuras 5 y 6** en donde están representados, se observan ligeras diferencias en el nivel de las posiciones y/o intensidades de las rayas, pero los 2 espectros presentan el mismo aspecto general.

10 Así, el espectro IR de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant está caracterizado por las bandas de absorción siguientes : λ (cm⁻¹) = 3637 ; 3385 ; 1658 ; 1554 ; 1496 ; 990 ; 780 y más particularmente por las bandas λ = 3637 cm⁻¹ ; 3385 cm⁻¹ ; 1658 cm⁻¹ ; 1554 cm⁻¹ y 1496 cm⁻¹.

15 La forma cristalina del monohidrato de rimonabant se caracteriza igualmente por las rayas características del difractograma de rayos X sobre polvo.

El perfil de difracción de rayos X (RX) del polvo (ángulo de difracción) se establece con un difractómetro Siemens D500TT (theta/theta), de tipo Bragg-Brentano; fuente CuK α_1 , λ = 1,5406Å ; dominio de barrido 2° a 40° a 1° por minuto en ángulo 2 theta de Bragg.

20 Las rayas características del difractograma se recogen en la Tabla 3 siguiente:

TABLA 3
Rayos X sobre polvo, forma cristalina del monohidrato de rimonabant

Pico	Ángulo
Angstroms	2-Theta°
d=9,049	9,311
d=8,35	10,586
d=6,501	13,610
d=4,964	17,854
d=4,167	21,307

En las mismas condiciones se registran las rayas características del difractograma de RX sobre polvo de la forma cristalina II del rimonabant, recogándose las rayas características en la Tabla 4 siguiente:

5

TABLA 4
Rayos X sobre polvo, forma cristalina II del rimonabant

Pico	Ángulo
Angstroms	2-Theta°
d=17,41664	5,070
d=8,70963	10,148
d=8,19062	10,793
d=5,82785	15,191
d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

Los difractogramas correspondientes se reproducen en las **Figuras 7 y 8**.

La forma cristalina del monohidrato de rimonabant se caracteriza igualmente por su estructura cristalina para la cual se determinaron los parámetros de las celdillas unidad por difracción de rayos X sobre monocristal.

10

TABLA 5
Parámetros de celdilla unidad de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant

Formula molecular	Cl ₃ N ₄ O ₂ C ₂₂ H ₂₃
Peso molecular	481,79
Estructura de la celdilla unidad	Triclínica
Grupo de espacio	P -1
Parámetro de la celdilla unidad a	7,424(2)Å
Parámetro de la celdilla unidad b	13,223(3)Å
Parámetro de la celdilla unidad c	24,718(6)Å
Parámetro de la celdilla unidad α	96,89(1)°
Parámetro de la celdilla unidad β	96,17(1)°
Parámetro de la celdilla unidad γ	90,66(1)°
Volumen de la celdilla unidad	2394(1)Å ³
Número de moléculas por celdilla unidad: Z	4
Densidad calculada	1,336 g/cm ³

Los valores () en la columna de la derecha corresponden a las desviaciones tipo observadas para esta medida.

En la **Figura 9**, se comparan por superposición los difractogramas teórico y experimental del monohidrato de rimonabant.

5 A partir de los parámetros de celdilla unidad y de las coordenadas atómicas x, y, z de los átomos de la molécula, los programas computerizados de cálculo permiten trazar vistas en perspectiva de la celdilla unidad cristalina de la molécula implicada.

 Como se ve por la **Figura 10** esta representación de la molécula en la celdilla unidad cristalina pone de manifiesto la presencia de la molécula de agua que participa bien en el edificio cristalino (agua de cristalización).

10 **Ejemplo : Preparación de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant.**

 80 g de rimonabant de la forma II se ponen en suspensión en 400 ml de acetona a temperatura ambiente bajo agitación durante una noche. La suspensión se filtra de manera que se obtenga una solución de rimonabant en acetona saturada y límpida. Se introducen 100 ml de agua en esta solución, lo que provoca la insolubilización progresiva del monohidrato de rimonabant en forma cristalina. La suspensión obtenida se enfría a 5°C, y luego se filtra. El producto se seca a temperatura ambiente durante 48 horas.

20 Se obtienen 65 g del compuesto esperado cuyo contenido de agua es 3,4%, lo que es conforme al contenido de agua teórico (3,7 %).

 El título de rimonabant del compuesto obtenido es 96,6 %. Así, parece que ninguna impureza es cuantificable en el compuesto obtenido.

25 El diagrama de RX sobre polvo se representa en la **Figura 11**.

REIVINDICACIONES

1. El monohidrato de rimonabant.
- 5

2. La forma cristalina del monohidrato de rimonabant según la reivindicación 1, caracterizada por un pico de fusión entre $95^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ y $115^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

3. La forma cristalina del monohidrato de rimonabant según la reivindicación 1, caracterizada por las bandas de absorción del espectro infra-rojo descritas a continuación:

$\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)}$
3637	1264
3385	990
1658	918
1554	780
1496	---

- 10

4. La forma cristalina del monohidrato de rimonabant según la reivindicación 1, caracterizada por las bandas de absorción del espectro de infra-rojo descritas a continuación:

$\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3637 ; 3385 ; 1658 ; 1554 ; 1496.$

- 15

5. La forma cristalina del monohidrato de rimonabant según la reivindicación 1, caracterizada por las rayas del difractograma de rayos X sobre polvo descritas a continuación:

Pico	Ángulo
Angstroms	2-Theta°
d=9,049	9,311
d=8,35	10,586
d=6,501	13,610
d=4,964	17,854
d=4,167	21,307

6. La forma cristalina del monohidrato de rimonabant según la reivindicación 1, caracterizada por los parámetros de celdilla unidad descritos a continuación:

Formula molecular	Cl ₃ N ₄ O ₂ C ₂₂ H ₂₃
Peso molecular	481,79
Estructura de la celdilla unidad	Triclínica
Grupo de espacio	P -1
Parámetro de celdilla unidad a	7,424(2)Å
Parámetro de celdilla unidad b	13,223(3)Å
Parámetro de celdilla unidad c	24,718(6)Å
Parámetro de celdilla unidad α	96,89(1)°
Parámetro de celdilla unidad β	96,17(1)°
Parámetro de celdilla unidad γ	90,66(1)°
Volumen de la celdilla unidad	2394(1)Å ³
Número de moléculas por celdilla unidad: Z	4
Densidad calculada	1,336 g/cm ³

7. Procedimiento de preparación el monohidrato de rimonabant según la reivindicación 1, caracterizado porque se disuelve el rimonabant en un disolvente orgánico y se añade agua.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que:

- 5
- a) se prepara una mezcla de rimonabant en un disolvente elegido entre:
 - metilciclohexano,
 - acetonitrilo,
 - 4-metil-2-pentanona,
 - acetona,
 - 10 - tolueno
 - dimetilsulfóxido
 - o una mezcla de estos disolventes;
- b) se añade agua gota a gota.

9. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que:

- 15
- a) se prepara a temperatura ambiente una disolución saturada de rimonabant en un disolvente elegido entre:
 - metilciclohexano,
 - acetonitrilo,
 - 4-metil-2-pentanona,
 - 20 - acetona,
 - tolueno,
 - dimetilsulfóxido,

- o una mezcla de estos disolventes ;
- b) se añade agua gota a gota ;
- c) se aísla el monohidrato de rimonabant formado.
- 10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que :
 - 5 en la etapa a), se prepara una disolución de rimonabant en acetona,
 - en la etapa b), se añade agua gota a gota de forma que se obtiene una mezcla acetona/agua que contiene entre 10 y 30% de agua en volumen.
- 11. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que:
 - 10 en la etapa a), se prepara una disolución que contiene entre 150 y 200 g/l de rimonabant en acetona.
- 12. Procedimiento según la reivindicación 7 de preparación de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant, caracterizado por que :
 - a) se prepara una mezcla de rimonabant en un disolvente elegido entre :
 - 15 - metilciclohexano,
 - acetonitrilo,
 - 4-metil-2-pentanona,
 - acetona,
 - tolueno,
 - dimetilsulfóxido,
 - 20 - o una mezcla de estos disolventes ;
 - b) se añade agua gota a gota ;
 - c) se enfría a una temperatura comprendida entre 0° y 15°C.
- 13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que:
 - a) se prepara a temperatura ambiente una disolución saturada de rimonabant
 - 25 en un disolvente elegido entre:
 - metilciclohexano,
 - acetonitrilo,
 - 4-metil-2-pentanona,
 - acetona,
 - 30 - tolueno,
 - dimetilsulfóxido,
 - o una mezcla de estos disolventes ;
 - b) se añade agua gota a gota ;
 - c) se enfría entre 0°C y 15°C ;
 - 35 d) se filtran los cristales formados.

14. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que en la etapa a) se prepara a temperatura ambiente una disolución saturada de rimonabant en acetona.

- 5 15. Procedimiento según la reivindicación 12 caracterizado porque en la etapa a), se prepara a temperatura ambiente una disolución que contiene entre 150 y 200 g/l de rimonabant en acetona;
- en la etapa b), se añade gota a gota entre 10 % y 30 % de agua en volumen.

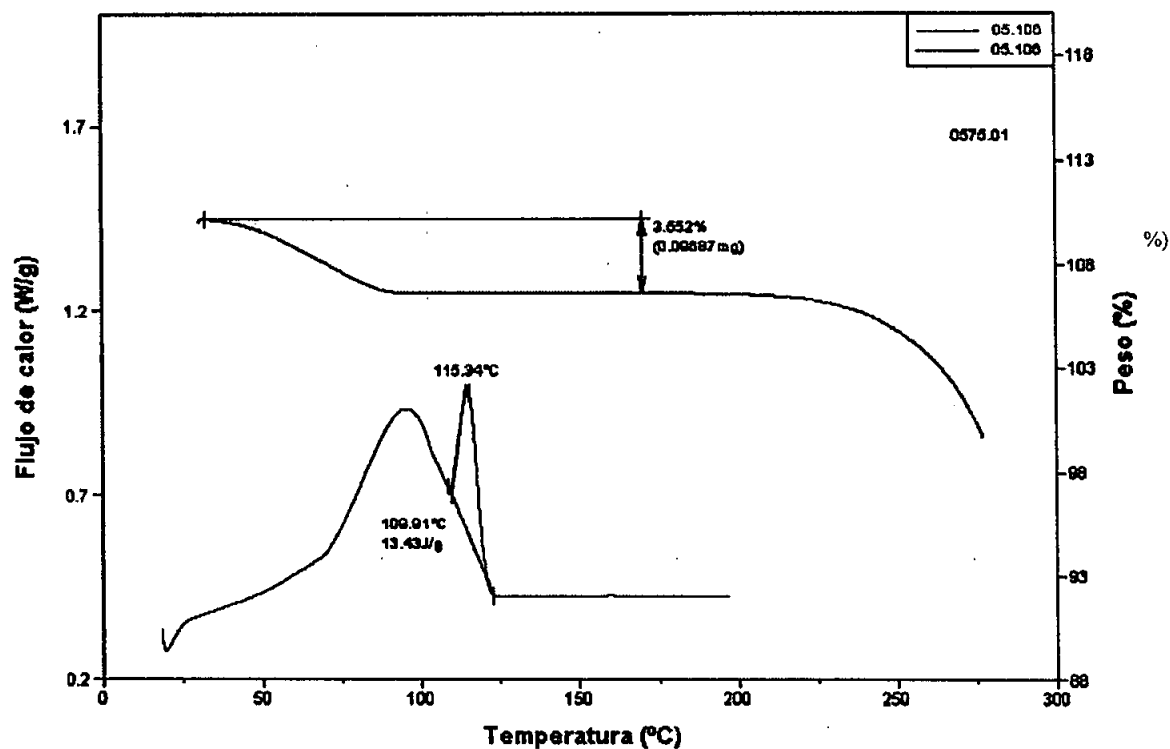


Figura 1: Termogravimetría y análisis entálpico diferencial del monohidrato de rimonabant

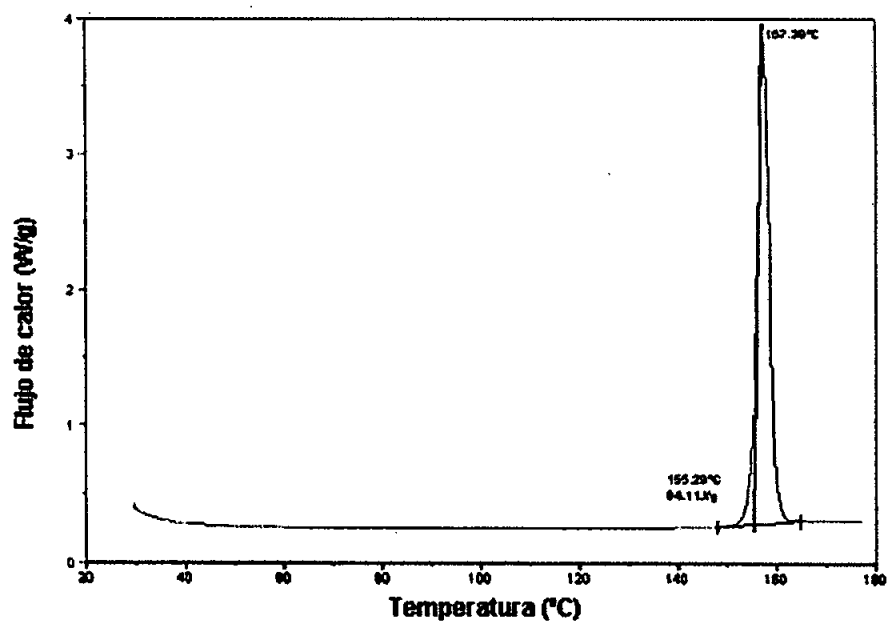


Figura 2: Análisis entálpico diferencial de la forma cristalina II del rimonabant

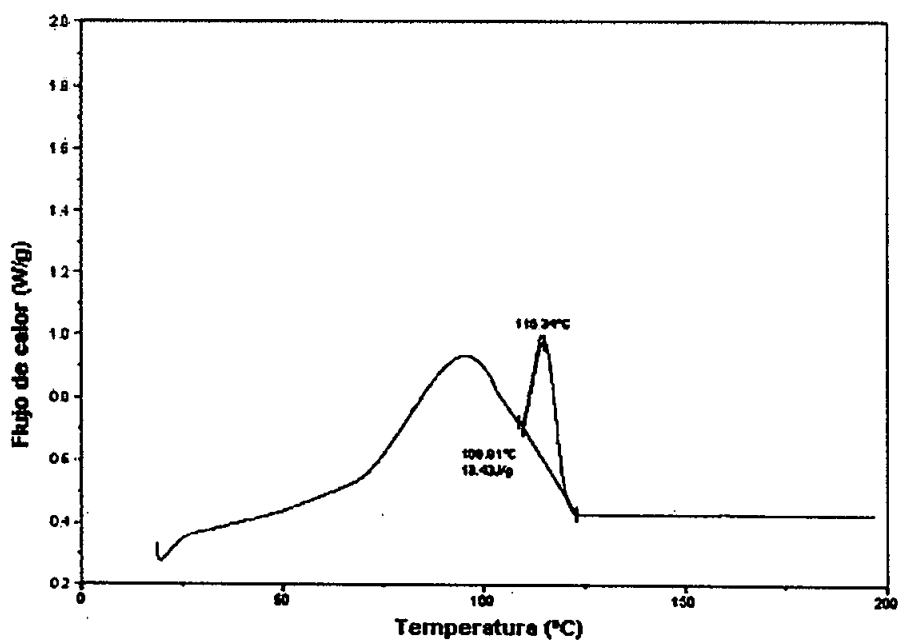


Figura 3 : Análisis entálpico diferencial de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant

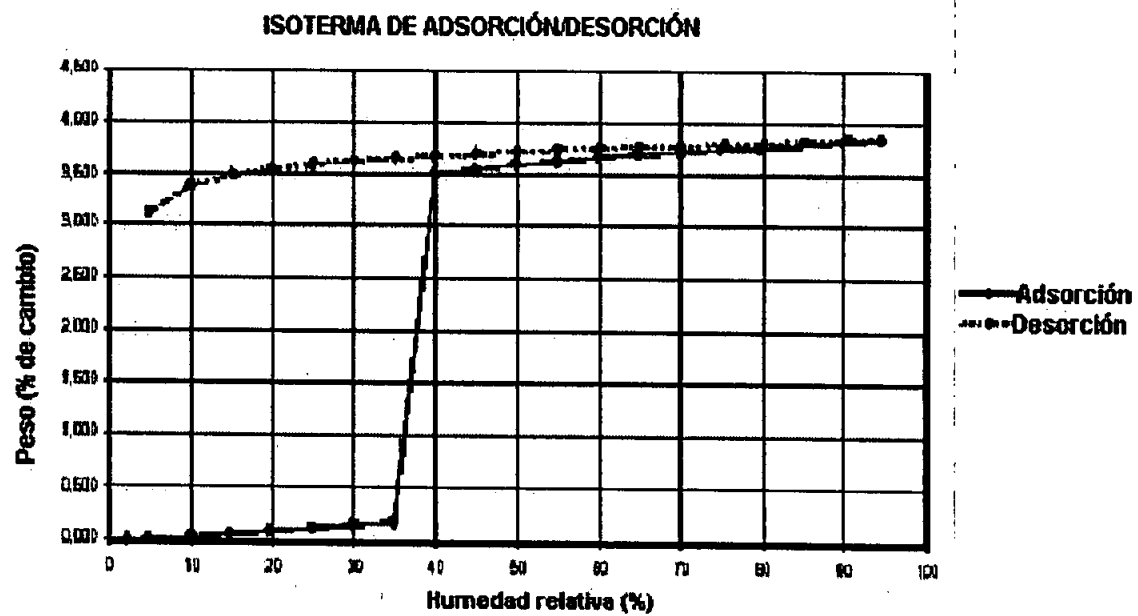


Figura 4 : Isoterma de sorción / desorción a 25°C de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant

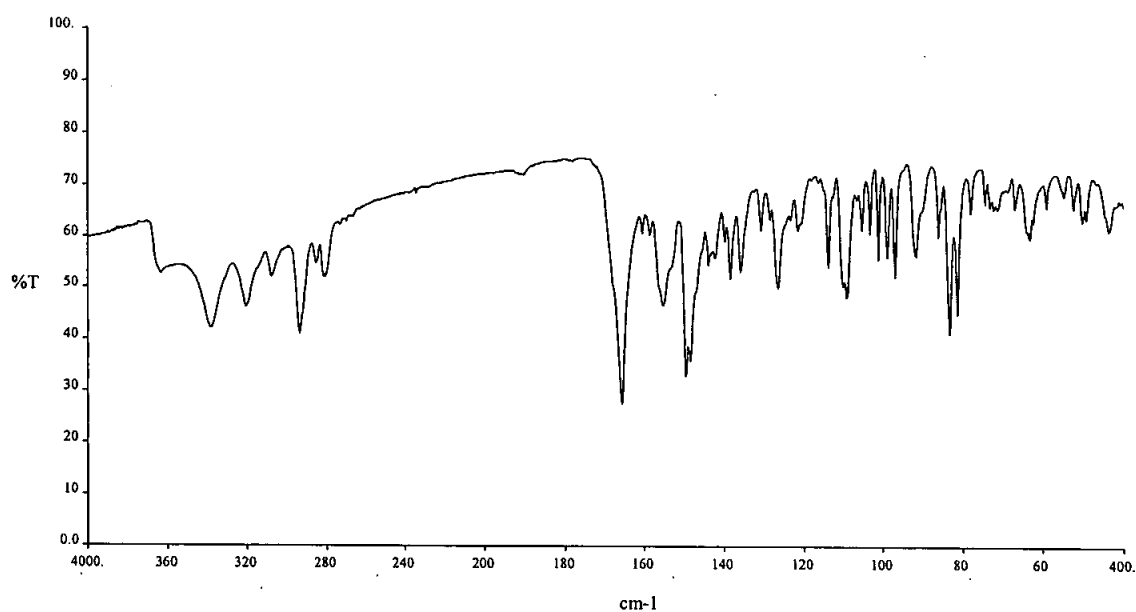


Figura 5 : Espectro infrarrojo de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant

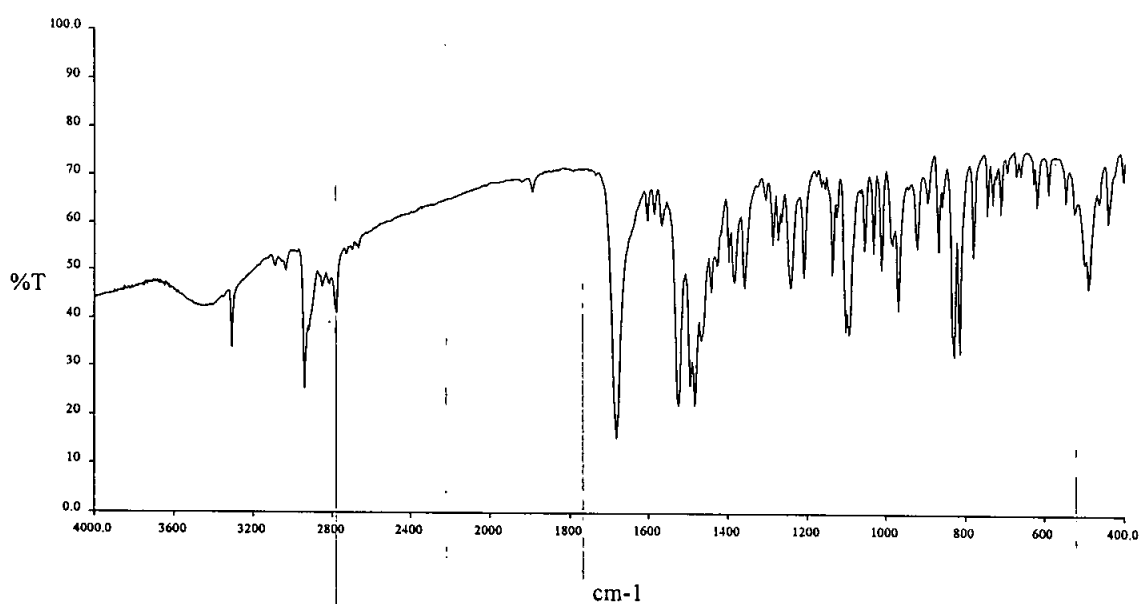


Figura 6 : Epectro infrarrojo de la forma cristalina II del rimonabant

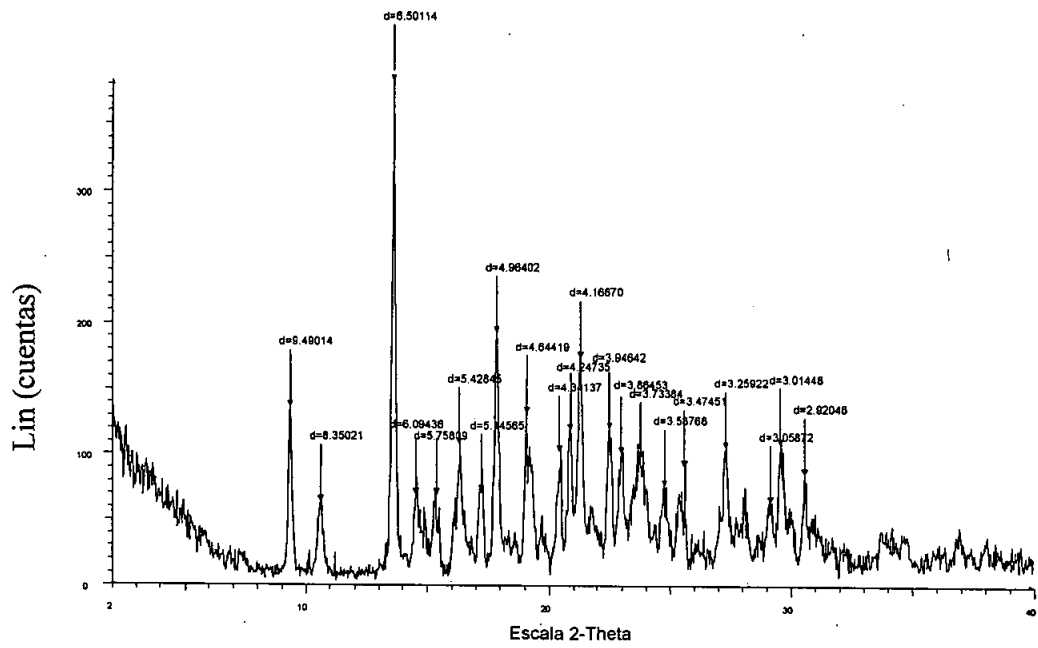


Figura 7 : Difractograma de rayos X sobre polvo de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant

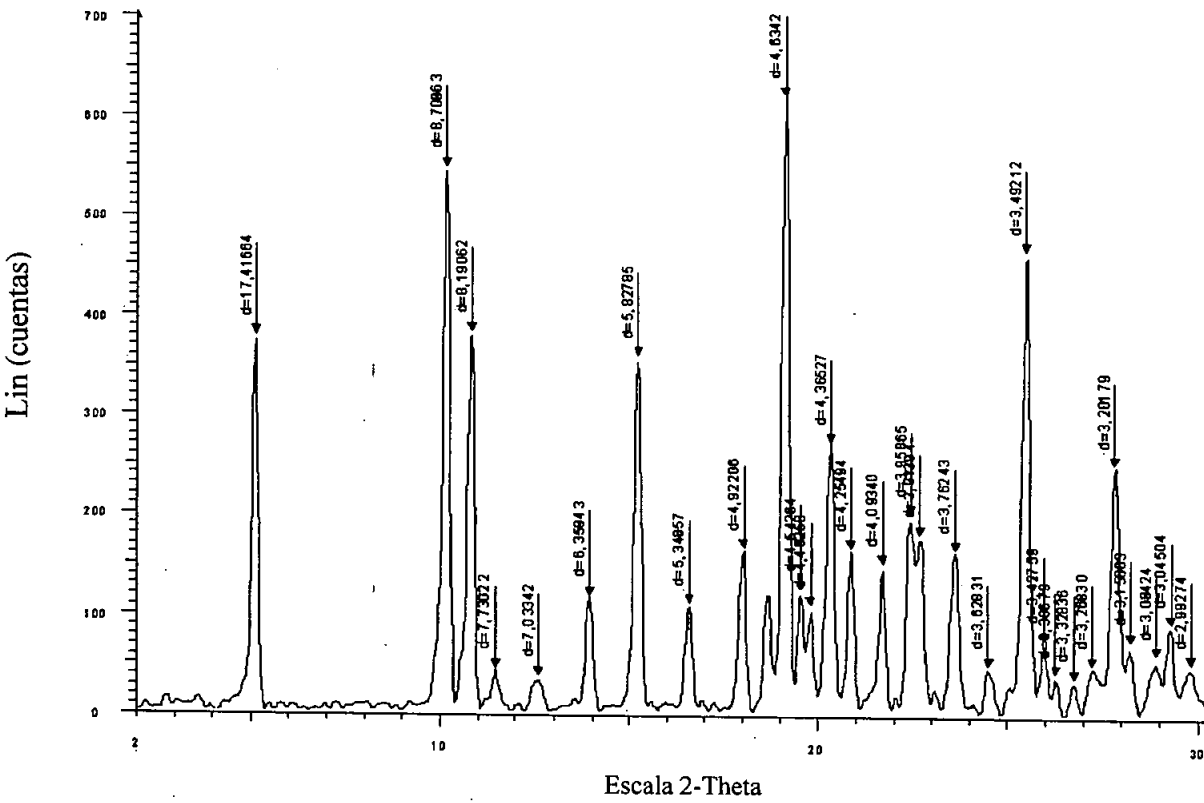


Figura 8 : Difractograma de rayos X sobre polvo de la forma cristalina II del rimonabant

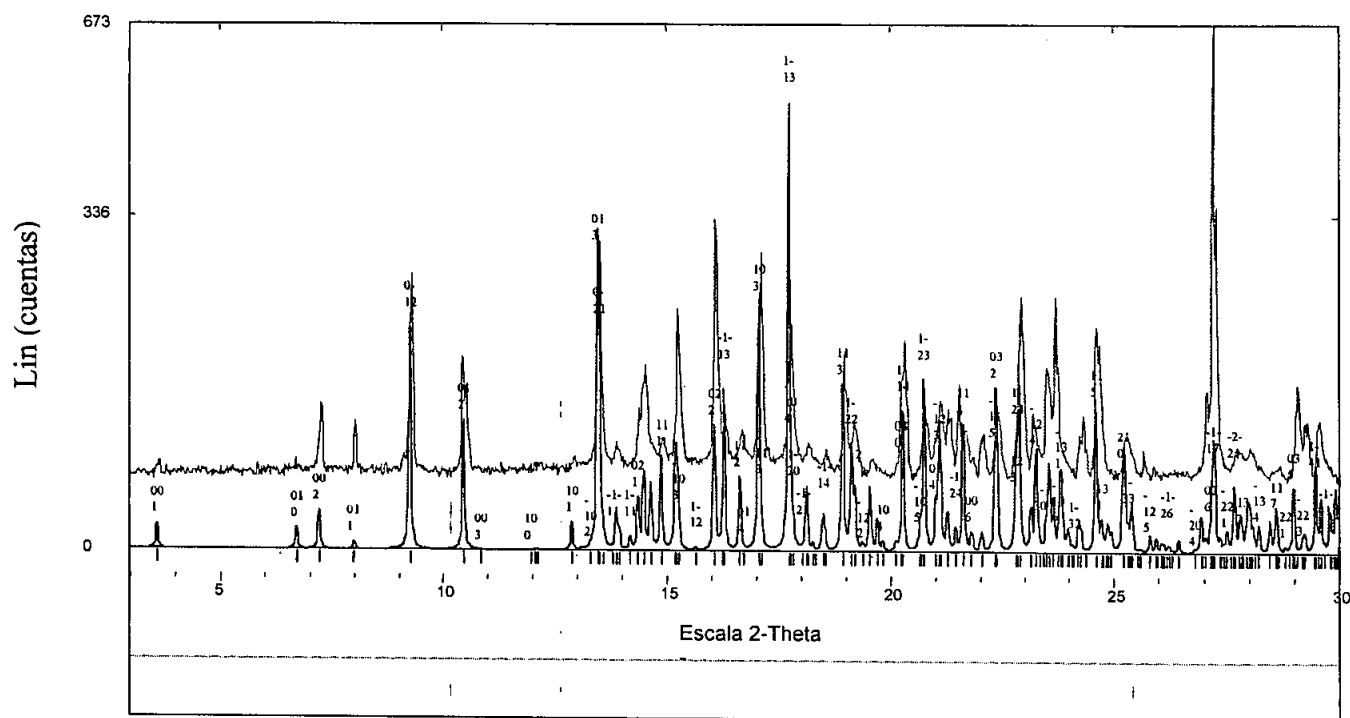


Figura 9 : Superposición del difractograma RX teórico (azul, abajo) y experimental (verde, arriba) de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant

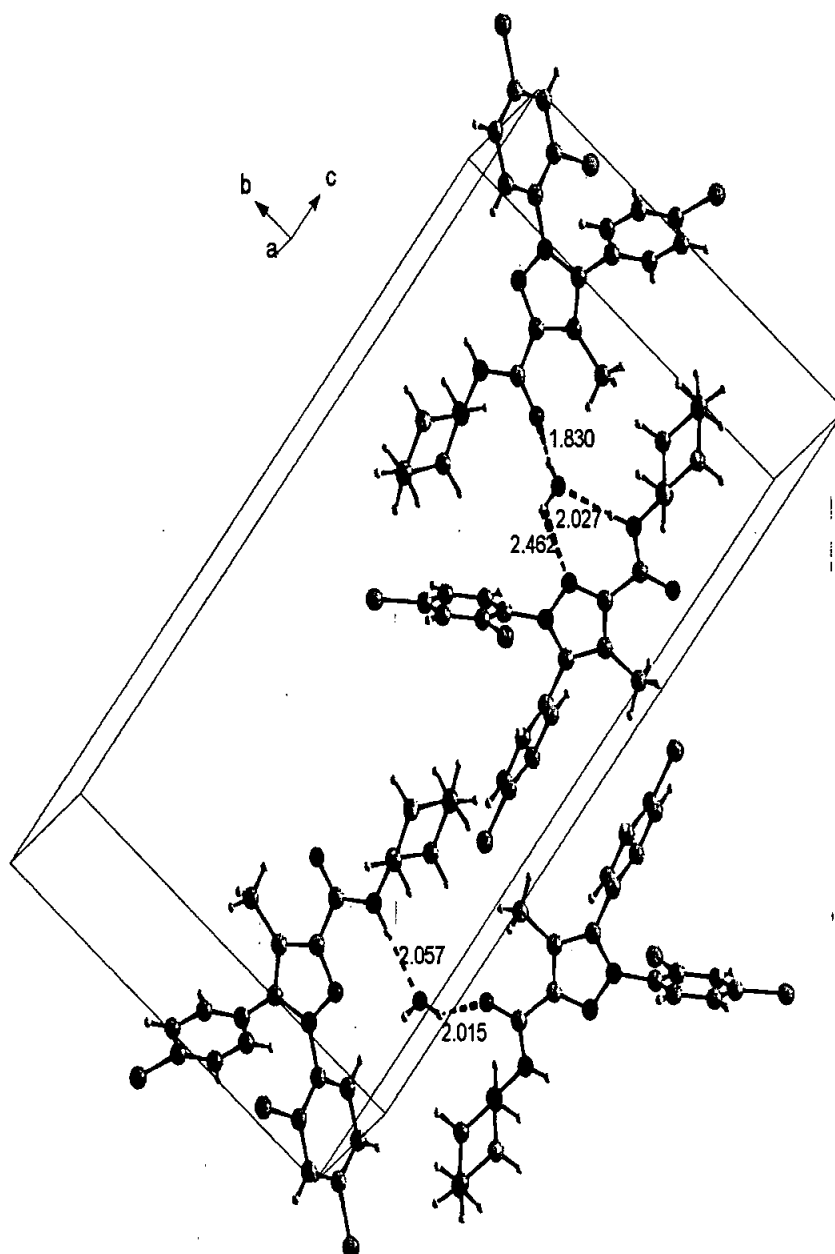


Figura 10 : Red cristalina del monohidrato de rimonabant que muestra las uniones por puentes de hidrógeno.

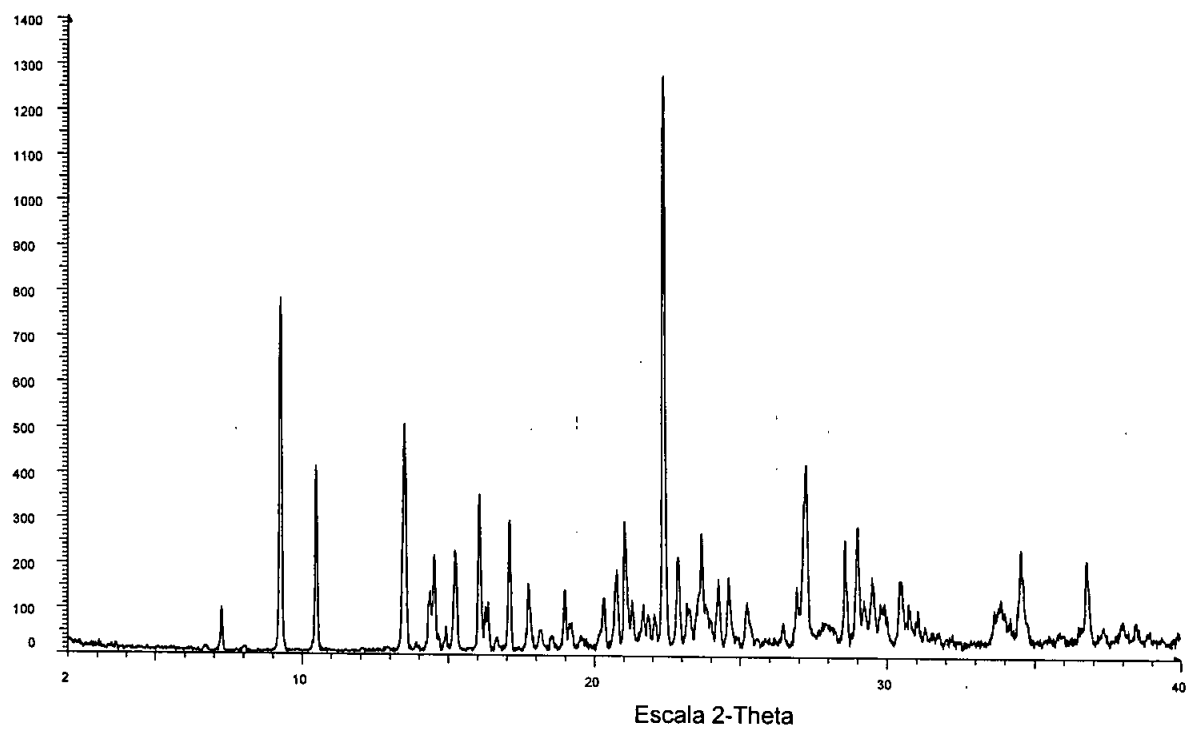


Figura 11 : Difractograma de Rayos X sobre polvo de la forma cristalina del monohidrato de rimonabant obtenido en el ejemplo 1

51

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000201

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D231/14 A61K31/415		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 656 354 A1 (SANOFI SA [FR]) 7 juin 1995 (1995-06-07) cité dans la demande page 2, ligne 19 - ligne 34; exemple 2	1-15
X	WO 03/040105 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; ALCADE ALAIN [FR]; ANNE-ARCHARD GILLES [FR]; G) 15 mai 2003 (2003-05-15) cité dans la demande exemple 1	1-15
☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "d" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 20 juin 2007		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 29/06/2007
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Usue11i, Ambrogio

52

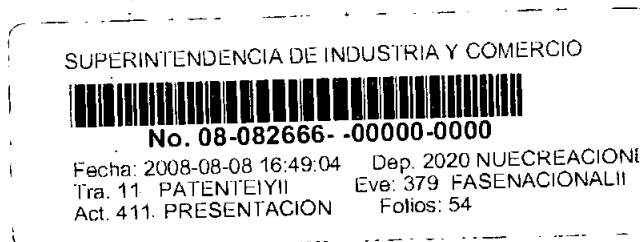
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000201

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0656354	A1	07-06-1995	AT 154012 T	15-06-1997
			AU 685518 B2	22-01-1998
			AU 7899994 A	15-06-1995
			CA 2136893 A1	21-06-1995
			CN 1110968 A	01-11-1995
			CZ 9403016 A3	14-06-1995
			DE 69403614 D1	10-07-1997
			DE 122006000034 I1	23-11-2006
			DE 69403614 T2	22-01-1998
			DK 656354 T3	29-12-1997
			ES 2105575 T3	16-10-1997
			FI 945690 A	03-06-1995
			FR 2713225 A1	09-06-1995
			GR 3024470 T3	28-11-1997
			HK 1000599 A1	09-04-1998
			HU 71498 A2	28-11-1995
			IL 111719 A	28-10-1999
			JP 3137222 B2	19-02-2001
			JP 7309841 A	28-11-1995
			JP 2001026541 A	30-01-2001
			LU 91268 A9	26-09-2006
			NL 300237 I1	02-10-2006
			NO 944625 A	06-06-1995
			NO 2006010 I1	28-08-2006
			NZ 270025 A	26-09-1995
			PL 306067 A1	12-06-1995
			RU 2141479 C1	20-11-1999
			SG 68570 A1	20-06-2000
WO 03040105	A	15-05-2003	BR 0213931 A	08-09-2004
			CA 2464145 A1	15-05-2003
			CN 1582278 A	16-02-2005
			EP 1446384 A1	18-08-2004
			FR 2831883 A1	09-05-2003
			HR 20040403 A2	31-08-2004
			HU 0402043 A2	28-01-2005
			IS 7226 A	19-04-2004
			JP 2005508383 T	31-03-2005
			KR 20050043774 A	11-05-2005
			MA 27080 A1	20-12-2004
			MX PA04004394 A	11-08-2004
			NZ 532369 A	28-10-2005
			OA 12721 A	27-06-2006
			UA 76776 C2	15-07-2004
			US 2005043356 A1	24-02-2005
			YU 36904 A	27-10-2006
			ZA 200402999 A	20-04-2005



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 58,110
FECHA : JULIO 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	664062	21/07/2008	50,380,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Coto 19775-801-0A23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082666- -00000-0000

Fecha: 2008-08-08 16:49:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54



ia y Comercio
NTENDENCIA

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 ☐

SIBP

Firma Responsable

Fecha 15-8-08

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

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.	8 82666
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/000201
	Fecha inicio fase nacional	08/09/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11598

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. 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.

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

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

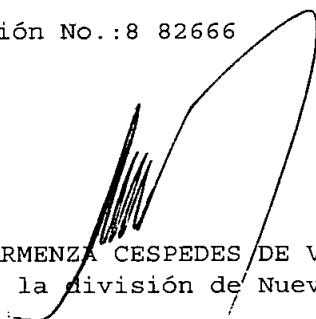
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

52

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 82666



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 SET. 2008
adpall