

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :

2 913 018

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

07 01377

⑤① Int Cl⁸ : **C 07 D 401/04** (2006.01), C 07 D 231/14, 211/98,
A 61 K 31/54

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 23.02.07.

③① Priorité :

⑦① Demandeur(s) : *SANOFI AVENTIS Société anonyme*
— FR.

⑦② Inventeur(s) : ALIE JEAN, BAUER MICHEL et
MENEGOTTO JEROME.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 29.08.08 Bulletin 08/35.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du*
présent fascicule

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ **SOLUTION SOLIDE AMORPHE CONTENANT UN DERIVE DE PYRAZOLE-3-CARBOXAMIDE SOUS FORME AMORPHE ET DES EXCIPIENTS STABILISATEURS.**

⑤⑦ La présente invention se rapporte à un dérivé de pyrazole-3-carboxamide sous forme amorphe, à une solution solide amorphe le contenant, et plus généralement aux compositions pharmaceutiques le contenant.

FR 2 913 018 - A1



SOLUTION SOLIDE AMORPHE CONTENANT UN DERIVE DE
PYRAZOLE-3-CARBOXAMIDE SOUS FORME AMORPHE ET DES
EXCIPIENTS STABILISATEURS.

5

La présente invention se rapporte à un dérivé de pyrazole-3-carboxamide sous forme amorphe, à une solution solide amorphe le contenant, et plus généralement aux compositions pharmaceutiques le contenant. Par forme amorphe on entend également forme non cristalline.

10

La présente invention se rapporte également aux procédés de préparation de ladite forme amorphe, de ladite solution solide amorphe et desdites compositions pharmaceutiques.

15

Par dérivé de pyrazole-3-carboxamide, on entend un composé choisi parmi le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables et/ou de leurs solvats. Dans la présente description, ces composés sont nommés comme "principes actifs selon l'invention".

20

Le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, ci-après dénommé composé A, dont la dénomination commune internationale est surinabant, est décrit dans le brevet européen EP-B-1150961. Le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl pyrazole-3-carboxamide, ci-après dénommé composé B, dont la dénomination commune internationale est rimonobant, est décrit dans le brevet européen EP-B-656354. Ces composés sont des antagonistes des récepteurs CB1 aux cannabinoïdes.

25

Ces composés sont des molécules très peu solubles dans l'eau, leurs solubilités dans l'eau sont respectivement : 0,1 µg/ml et 1 µg/l à pH = 6,5. De plus, ces composés ont des coefficients de perméabilité membranaire élevés : respectivement 78.10⁻⁷ cm/s et 96.10⁻⁷ cm/s sur le modèle de cellules Caco-2, tel que décrit par M. C. Gres et al. dans Pharmaceutical Research, 1998, 15(5), 726-733.

30

Une composition pharmaceutique contenant un dérivé de pyrazole-3-carboxamide sous forme micronisée et un agent mouillant tensioactif a été décrite dans le brevet européen EP-B-969832. Une composition pharmaceutique contenant le composé B en mélange avec le Poloxamer 127 et un macrogolglycéride est décrite dans la demande internationale WO 98/043 635.

35

La demande de brevet WO 2004/009 057 décrit un procédé pour préparer une dispersion de nanoparticules cristallines dans un milieu aqueux et l'utilisation de tensioactif à une concentration faible permettant d'éviter la solubilisation desdites nanoparticules ; des exemples de réalisation concernent notamment le composé A et le composé B.

La demande de brevet WO 2005/002 875 décrit des formes pharmaceutiques auto-émulsionnables ou auto-microémulsionnables contenant un dérivé de pyrazole-3-carboxamide permettant d'améliorer la solubilisation des composés A et B et leurs dérivés et la biodisponibilité chez l'homme. Ces formes pharmaceutiques sont liquides ou semi-solides.

La demande de brevet WO 2006/087 732 décrit une forme amorphe de chlorhydrate de rimonabant.

On a maintenant trouvé des solutions solides amorphes, contenant un dérivé de pyrazole-3-carboxamide selon l'invention sous forme amorphe, qui présentent l'avantage d'être stables physiquement pendant une longue période de temps, dans des conditions stressantes. De plus, ces solutions solides amorphes présentent l'avantage d'être facilement maniabiles, facilement mises en œuvre et facilement administrables à l'homme.

La présente invention est également relative aux compositions pharmaceutiques comprenant la solution solide amorphe.

Les solutions solides amorphes selon la présente invention, sont constituées d'un mélange homogène amorphe du principe actif amorphe et d'un ou plusieurs excipients amorphes, dans lequel la structure amorphe du principe actif est physiquement stabilisée par un ou plusieurs excipients stabilisateurs. Ainsi les solutions solides amorphes selon la présente invention, sont stables à température ambiante.

L'expression « principe actif amorphe » signifie que le principe actif, c'est-à-dire le dérivé de pyrazole-3-carboxamide selon l'invention, contenu dans la solution solide amorphe est à l'état amorphe, c'est à dire qu'il y a au minimum 80% de principe actif à l'état amorphe dans la solution solide amorphe, préférentiellement 90% et plus préférentiellement 95% du principe actif, voire 100% à l'état amorphe. Par principe actif amorphe on entend également principe actif non cristallin.

Ainsi la présente invention a pour objet un dérivé de pyrazole-3-carboxamide selon l'invention, sous forme amorphe. Plus particulièrement, la présente invention est relative d'une part à la forme amorphe du surinabant et d'autre part à la forme amorphe du rimonabant.

Les formes amorphes du surinabant et du rimonabant ainsi que de leurs sels et / ou de leurs solvats peuvent être préparées par fusion-trempe, lyophilisation, broyage, séchage par pulvérisation (atomisation), séchage sur cylindres (séchage à tambours ou drum drying), ajout d'un anti-solvant (non-solvant) ou par tout autre procédé permettant d'obtenir le surinabant et le rimonabant ainsi que leurs sels et/ou leurs solvats à l'état amorphe.

Ainsi selon le procédé par fusion-trempe, une forme cristalline du dérivé de pyrazole-3-carboxamide est chauffée dans une enceinte fermée, telle qu'une étuve à une température supérieure à 145°C, comprise entre 145°C et 250°C, par exemple 180°C, pendant un temps compris entre 1 minute et 30 minutes, par exemple 10 minutes, puis refroidie rapidement, par exemple par trempage dans de l'azote liquide.

La forme amorphe du rimonabant est caractérisée par une température de transition vitreuse comprise entre 65°C et 95°C ; la forme amorphe du surinabant est caractérisée par une température de transition vitreuse comprise entre 60°C et 90°C.

On entend par « solution solide » un système solide constitué d'une seule phase et comprenant au minimum deux composés chimiques différents dans lequel un composé est dispersé à l'échelle moléculaire dans au minimum un deuxième composé. Dans le cas présent, le terme solution solide amorphe correspond à une solution solide comprenant le principe actif amorphe et un ou plusieurs excipients stabilisateurs eux-même sous forme amorphe dans la formulation amorphe.

Ainsi la présente invention est également relative à une solution solide amorphe d'un dérivé de pyrazole-3-carboxamide selon l'invention sous forme amorphe avec un ou plusieurs excipients stabilisateurs.

Plus particulièrement, la présente invention est relative à une solution solide amorphe comprenant le rimonabant ou un de ses sels et/ou solvats sous forme amorphe avec un ou plusieurs excipients stabilisateurs eux-même sous forme amorphe.

Plus particulièrement, la présente invention est relative à une solution solide amorphe comprenant le surinabant ou un de ses sels et/ou solvats sous forme amorphe avec un ou plusieurs excipients stabilisateurs eux-même sous forme amorphe.

On entend par « excipient stabilisateur », tout excipient miscible à l'échelle moléculaire avec le principe actif amorphe au sein de la solution solide amorphe selon l'invention.

Préférentiellement, selon la présente invention les excipients stabilisateurs, sont des molécules de bas poids moléculaire, des polymères ou un mélange de ceux-ci.

Selon l'invention, on peut utiliser des excipients stabilisateurs choisis parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, les polyols ou un excipient polymère choisi parmi :

- les copolymères de méthacrylate,
- 5 - les homo- et copolymères vinyliques,
- les polydextroses,
- les polymères cellulosiques,
- les amidons chimiquement modifiés,
- les pectines,
- 10 - les dérivés de la chitine,
- les polymères d'origine naturelle,
- les polyakylèneoxydes,
- les polyéthylènes glycols.

Ainsi la présente invention est relative à une solution solide amorphe contenant un ou plusieurs excipients stabilisateurs tels que listés ci-dessus, par exemple :

- un excipient polymère,
- plusieurs excipients polymère,
- un acide pharmaceutiquement acceptable,
- plusieurs acides pharmaceutiquement acceptables,
- 20 - un excipient polymère et un acide pharmaceutiquement acceptable.
- plusieurs excipients polymères et un acide pharmaceutiquement acceptable,
- plusieurs excipients polymères et plusieurs acides pharmaceutiquement acceptables,
- un ou plusieurs excipient(s) polymère(s) et un ou plusieurs polyol(s).

De façon préférentielle, le nombre total de moles d'excipient(s) stabilisateur(s) est au moins égal au nombre de moles de principe actif amorphe. Dans le cas particulier où l'excipient stabilisateur est un polymère, la quantité de principe actif amorphe dans la solution solide amorphe selon la présente invention est telle que le nombre de motifs (monomères) de l'excipient stabilisateur polymère est au moins égal au nombre de molécules de principe actif amorphe. Dans le cas où le(s) excipient(s) stabilisateur(s) est un acide pharmaceutiquement acceptable comportant une ou plusieurs fonctions acides, c'est le nombre total de fonctions acide qui est préférentiellement au moins égal au nombre de moles de principe actif amorphe.

Par copolymères de méthacrylate on entend les copolymères cationiques de diméthylaminoéthylméthacrylates et d'esters méthacryliques neutres et les copolymères anioniques d'acide méthacrylique et d'esters d'acide méthacrylique tels que par exemple le copolymère acide méthacrylique/méthyl méthacrylate (1:1),

copolymère acide méthacrylique/méthyl méthacrylate (1:2), le copolymère acide méthacrylique/éthyl acrylate (1:1), le copolymère basique de méthacrylate butylé. Ces copolymères sont décrits dans US Pharmacopée NF21 et dans la Pharmacopée Européenne, 2002, Suppl. 4.4 ; ils sont commercialisés notamment par la société Rohm sous l'appellation générique Eudragit®.

Par homo- et copolymères vinyliques on entend les polymères de la N-vinyl pyrrolidone, notamment la povidone, la copovidone et le polyvinyl alcool.

Par polydextroses, on entend les polydextroses d'un poids moléculaire d'au plus 22000g/mol, tel que mesuré de manière connue par chromatographie par perméation de gel (ou « chromatographie d'exclusion ») équipée d'un détecteur réfractométrique, plus particulièrement un poids moléculaire moyen compris entre 150g/mol et 5000g/mol, en particulier entre 1000g/mol et 2000g/mol. Parmi les polydextroses pouvant être utilisés dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier les polydextroses commercialisés par la société Pfizer sous les dénominations « polydextrose A » et « polydextrose K », de poids moléculaire moyen compris entre 1200 et 2000, et la famille des polydextroses commercialisés par la société Danisco sous la dénomination « Litesse® », tel que le « Litesse® II », et plus particulièrement le « Litesse® Ultra™ » de poids moléculaire moyen compris entre 182 et 5000.

Par polymères cellulosiques, on entend les alkylcelluloses, notamment la méthylcellulose, les hydroxyalkylcelluloses, notamment l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxybutylcellulose et l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, les hydroxyalkylalkylcelluloses, notamment l'hydroxyéthylméthylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose, les carboxyalkylcelluloses, notamment la carboxyméthylcellulose, les sels de carboxyalkylcelluloses, notamment la carboxyméthylcellulose sodium, les carboxyalkylalkylcelluloses, notamment la carboxyméthyléthylcellulose, les esters de dérivés de cellulose, notamment l'hydroxypropylméthylcellulose phtalate, l'hydroxypropylméthylcellulose acétate succinate, la cellulose acétate phtalate - l'hydroxypropylcellulose telle que celle commercialisée sous la dénomination Klucel® par la société Aqualon, l'hydroxyéthylcellulose telle que celle commercialisée sous la dénomination Natrosol® par la société Aqualon et l'hydroxypropylméthylcellulose acétate succinate telle que celle commercialisée sous la dénomination Aqoat® par la société Shin-Etsu.

Par amidons chimiquement modifiés, on entend les amidons dérivés, amidons extraits du maïs, de la pomme de terre, du riz, du blé ou du tapioca ;

Par dérivés de la chitine on entend par exemple le chitosan.

Par polymères d'origine naturelle on entend la gomme adragante, la gélatine, l'alginate de sodium, le pullulane, la gomme arabique, la gomme guar, l'agar-agar et la gomme xanthane.

5 Par polyakylèneoxydes, on entend les polyéthylèneoxydes, les polypropylèneoxydes et les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène.

Par polyéthylène glycols, on entend de préférence ceux d'un poids moléculaire supérieur à 1500.

10 Par polyols on entend de préférence le sorbitol, le xylitol, le manitol, l'érythritol et les polyéthylèneglycols.

En tant qu'excipient stabilisateur, on peut utiliser des acides pharmaceutiquement acceptables qui possèdent une, voire plusieurs, fonctions acides tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide thiocyanique, l'acide L-aspartique, l'acide maléique, l'acide phosphorique, l'acide glutamique, l'acide (+)-L-tartarique, l'acide 15 fumarique, l'acide galactarique, l'acide citrique, l'acide D-glucuronique, l'acide glucoheptonique, l'acide (-)-L malique, l'acide hippurique, l'acide D-gluconique, l'acide (+)-L lactique, l'acide (+-)-DL lactique, l'acide ascorbique, l'acide succinique, l'acide glutarique, l'acide adipique, l'acide sebarique, l'acide acétique, l'acide caprique, l'acide laurique, l'acide palmitique et l'acide stéarique. Selon la présente invention les 20 acides préférés sont l'acide citrique et l'acide fumarique.

Préférentiellement les excipients stabilisateurs selon l'invention sont des polymères qui possèdent une température de transition vitreuse supérieure à 75°C.

Parmi les excipients stabilisateurs selon l'invention, on préfère :

- 25 - la copovidone, c'est-à-dire le copolymère dit PVPVA à savoir le poly(N-vinyl pyrrolidone) 60% - vinyl acétate 40% tel que commercialisé sous la dénomination Kollidon VA 64® par la société BASF,
- les polymères acryliques et méthacryliques, tels que par exemple le copolymère basique de méthacrylate butylé, le copolymère acide méthacrylique/méthyl 30 métacrylate (1:1), le copolymère acide méthacrylique/éthyl acrylate (1:1), le copolymère acide méthacrylique/méthyl méthacrylate (1:2) commercialisés par la société Röhm sous la dénomination Eudragit®, à savoir respectivement Eudragit® E 100, Eudragit® L 100, Eudragit® L 100-55 et Eudragit® S100 ; le copolymère acide méthacrylique/méthyl méthacrylate (1:1) (Eudragit® L 100) et le copolymère acide méthacrylique-éthylacrylate (1 :1) (Eudragit® L 100-55) étant préférés.

35 Le procédé de préparation de la solution solide amorphe selon l'invention est caractérisé en ce que :

a) on dissout le dérivé de pyrazole-3-carboxamide selon l'invention sous forme amorphe ou sous forme cristalline et l'excipient stabilisateur dans un solvant approprié afin de former une solution liquide,

b) on élimine le solvant.

5 La solution solide amorphe ainsi obtenue est sous forme de poudre.

Par « solvant approprié », on entend un solvant ou un mélange de plusieurs solvants dans lequel le principe actif et l'excipient stabilisateur sont solubles, c'est à dire qu'ils présentent une solubilité supérieure à 1mg/ml. Un mélange de solvants est préféré si le principe actif et l'excipient stabilisateur nécessitent des solvants différents
10 pour atteindre la solubilité désirée. Des exemples de solvants appropriés incluent le dioxane, le dichlorométhane, l'acétone, l'éthanol, l'eau, et des mélanges de ces derniers. Le solvant préféré est un mélange d'eau et d'éthanol.

La solution obtenue à l'étape a du procédé est désolvatée à l'étape b par un procédé tel que lyophilisation, séchage par pulvérisation (atomisation), séchage sur
15 cylindres (séchage à tambours), ou ajout d'un non solvant (anti-solvant). La désolvatation par séchage sur cylindres est préférée et la solution obtenue à la première étape est dite solution à sécher sur cylindres.

La solution solide amorphe selon l'invention peut également être préparée selon un autre procédé caractérisé en ce que le mélange du dérivé de pyrazole-3-carboxamide sous forme cristalline ou amorphe et du ou des excipients stabilisateurs,
20 est traitée soit par fusion et refroidissement rapide (méthode de fusion-trempe), soit par injection-moulage, soit par extrusion, ou par tout autre méthode connue de l'homme de l'art.

La solution solide amorphe selon l'invention peut encore être préparée selon un autre procédé caractérisé en ce que le dérivé de pyrazole-3-carboxamide sous forme cristalline ou amorphe et le ou les excipients stabilisateurs sont broyés ensemble ; ce
25 dernier procédé est appelé co-broyage.

La solution solide ainsi obtenue par l'un des procédés selon l'invention peut être broyée de manière à obtenir une poudre fine (taille des particules < 300 µm).

30 La solution solide amorphe selon l'invention constitue une phase homogène qui peut elle-même être associée à d'autres excipients, sans toutefois que ces constituants ne modifient la structure physique de la solution solide amorphe. C'est pourquoi la présente invention est également relative à des compositions pharmaceutiques contenant la solution solide amorphe selon l'invention, notamment les compositions
35 pharmaceutiques pour administration orale.

Ainsi, selon un autre aspect de l'invention, un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables peuvent être combinés avec la poudre de solution solide amorphe pour former une composition pharmaceutique pour administration orale. De tels excipients pharmaceutiquement acceptables peuvent inclure un ou
5 plusieurs diluants comme par exemple la cellulose microcristalline, le lactose, le manitol, l'amidon pré-gélatiné et équivalents ; un ou plusieurs désintégrants comme par exemple l'amidon glycolate sodium, la croscopovidone, le sodium de croscarmellose et les équivalents ; un ou plusieurs lubrifiants comme par exemple le stéarate de magnésium, le sodium stéaryl fumarate et les équivalents ; un ou plusieurs édulcorants
10 comme par exemple le sucrose, la saccharine et les équivalents ; un ou plusieurs agents de saveurs comme par exemple la menthe, le salicylate de méthyle, arôme d'orange, arôme de citron et les équivalents ; un ou plusieurs colorants ; conservateurs ; un ou plusieurs tampons ; et/ou tout autres excipients dépendant de la forme galénique utilisée.

15 Les compositions pharmaceutiques de la présente invention contiennent préférentiellement une quantité thérapeutiquement efficace du principe actif selon l'invention. Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être administrées, préférentiellement par voie orale, aux patients, incluant mais non limité aux mammifères comme l'homme, par exemple sous forme de capsule de gelatine
20 dure ou molle, de comprimé, de pilule, de granules ou de suspension.

Il est également clair pour l'homme de l'art que les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être administrées en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques et/ou agents prophylactiques et/ou médicaments qui ne sont pas médicalement incompatibles entre eux.

25 Ainsi, la présente invention est tout particulièrement relative à une composition pharmaceutique amorphe sous forme solide, pour l'administration orale d'un dérivé de pyrazole-3-carboxamide amorphe choisi parmi : le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de leurs
30 sels et ou solvats, dans laquelle ledit dérivé de pyrazole-3-carboxamide amorphe est stabilisé physiquement par un ou plusieurs excipients stabilisateurs.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans toutefois la limiter.

Les solutions solides amorphes selon la présente invention peuvent être caractérisées par Spectroscopie Diélectrique Dynamique (SDD), Diffractométrie des
35 Rayons X sur poudre (DRXP) et Analyse Calorimétrique Différentielle (ACD).

La Spectroscopie Diélectrique Dynamique est utilisée selon J. Menegotto et al., chapitre 7 in « Solid State Characterization of Pharmaceuticals », Edited by Angeline and Marek Zakrzewski, Pergamon, 2006.

Les échantillons avant d'être analysés sont placés entre deux électrodes formant un condensateur dont le matériau constitue le diélectrique. Le principe général des spectroscopies diélectrique repose sur la détermination de l'impédance complexe Z^* du condensateur. A partir de cette grandeur physique, la permittivité complexe ϵ^* est déterminée suivant la relation :

$$\epsilon^* = \frac{1}{i.\omega.C_0.Z^*}$$

où $C_0 = \epsilon_0.S/e$ représente la capacité d'un condensateur vide d'épaisseur e et de surface S .

La permittivité complexe ϵ^* satisfait l'équation suivante :

$$\epsilon^* = \epsilon' - i.\epsilon''$$

où ϵ' et ϵ'' représentent respectivement les parties réelle et imaginaire de la permittivité complexe.

La représentation du facteur de perte $\tan\delta = \epsilon''/\epsilon'$ en fonction de la température et de la fréquence permet de localiser les différentes caractéristiques diélectriques du composé étudié. Les relaxations dipolaires intrinsèques à l'échantillon sont représentées sous formes de pics. Elles sont de deux types :

secondaires : notées β , associées à des mouvements intramoléculaires.

primaires : notées α , associées à des mouvements de groupements de molécules correspondants à la transition vitreuse dynamique du composé amorphe.

La détermination du temps de relaxation pour une température donnée est réalisée en utilisant l'équation d'Havriliak-Negami.

L'appareil utilisé est un spectromètre diélectrique BDS 4000 commercialisé par Novocontrol® dont la sensibilité est de l'ordre de 10^{-4} en $\tan\delta$. La gamme de fréquence accessible est comprise entre 10^{-2} Hz et 10^9 Hz. Le contrôle de la température entre -160°C et 300°C est assuré par le système Quatro de Novocontrol®.

Selon Menegotto et al., il est clair que la présence d'un seul mode de relaxation primaire met en évidence la présence d'une seule phase amorphe et traduit ainsi l'homogénéité à l'échelle moléculaire de la composition amorphe.

Diffraction des Rayons X sur poudre (DRXP).

L'appareil utilisé est un diffractomètre DT 500 de Siemens® de type Bragg-Brentano. La raie utilisée est $K_{\alpha 1}$ du cuivre obtenue sous une tension accélératrice de

30mA-40kV. Les diffractogrammes sont enregistrés pour des angles compris entre 2° et 40° à la vitesse de 1°.min⁻¹ en 2 θ de Bragg.

Analyse Calorimétrique Différentielle (ACD)

L'appareil utilisé est le 2920 fourni par TA Instruments, en utilisant des capsules non hermétiques. Les thermogrammes sont enregistrés à la vitesse de 10°C/min sous atmosphère d'azote sec à un débit de 50mL/min.

Exemple 1. Préparation d'une solution solide de 50% massique de surinabant et 50% massique d'Eudragit® L 100 par la méthode de séchage sur cylindres.

La préparation de la solution à sécher sur cylindres commence par la dissolution du surinabant dans le mélange Acétone-Eau sous agitation et chauffage à 40°C pour éviter la reprecipitation. L'excipient est ajouté ensuite, toujours sous agitation et chauffage. La solution est aussitôt portée à chaud en utilisant un séchoir à tambours (séchage sur cylindres).

La composition de la solution à sécher sur cylindres est donnée dans le tableau 1.

Solvant utilisé	Masse de Surinabant (g)	Masse d'excipient (g)	Volume de solvant (L)	Concentration Surinabant (g/L)
Acétone-Eau (95:5 V:V)	60,0	60,0	1,25	48,0

Tableau 1 : Composition de la solution

Les paramètres opératoires du séchage sur cylindres sont donnés dans le tableau 2.

Vitesse de rotation des rouleaux (tr/min)	Pression (mbar)	Température (°C)	Débit d'alimentation (L/h)
1,6	150	80	7,50

Tableau 2 : Paramètres opératoires de séchage sur cylindres

tr/min : tours par minute

L/h : litres par heure

Le séchage en étuve du produit humide récupéré en sortie de séchage sur cylindres se fait à 60°C sous 4 mbars pendant 24 heures.

La poudre ainsi obtenue est analysée.

Caractérisation

Le diffractogramme RX de poudre enregistré est reporté sur la figure 1. La solution solide de l'exemple 1 est amorphe comme le montre l'absence de pics de

diffraction. Ceci signifie que les 2 constituants présents dans la solution solide amorphe sont amorphes.

Le caractère de la solution solide de la poudre est vérifié par SDD. Les propriétés diélectriques de la solution solide de l'exemple 1 sont enregistrées en fonction de la fréquence (comprise entre 10^{-1} Hz et 10^6 Hz) dans un domaine de températures centré autour des températures de transition vitreuse des différents composés. L'évolution du paramètre $\tan\delta$ en fonction de la température et de la fréquence révèle la présence d'un seul mode de relaxation dans la région de la transition vitreuse.

La figure 2 représente la dépendance en température des temps de relaxation, associés à la transition vitreuse dynamique du composé, de l'excipient et de la solution solide formée par le mélange des deux composés.

Les temps de relaxation associés à la solution solide de l'exemple 1 sont situés entre ceux du composé et ceux de l'excipient. Ceci montre que le système est homogène : les deux composés forment une solution solide amorphe.

15 **Stabilité**

La stabilité physico-chimique est déterminée à 100°C sans atmosphère contrôlée, pendant 52 jours. Plusieurs échantillons sont placés dans une étuve régulée à la température de 100°C et analysés à différents temps par Diffractométrie des Rayons X sur Poudre.

Le diffractogramme RX de la figure 3 montre que la solution solide de l'exemple 1 est toujours amorphe au bout 52 jours de conditions stressantes à 100°C alors que dans les mêmes conditions le principe actif amorphe devient totalement cristallin en seulement 24h.

Exemple 2. Préparation d'une solution solide de 50% massique de surinabant, et 50% massique d'Eudragit® L100-55 par la méthode de séchage sur cylindres.

25 **Préparation**

La préparation de la solution à sécher sur cylindres commence par la dissolution du surinabant dans le mélange Acétone-Eau sous agitation et chauffage à 40°C pour éviter la reprecipitation. L'excipient est ajouté ensuite toujours sous agitation et chauffage, la solution est aussitôt séchée sur cylindres, à chaud en utilisant un séchoir à tambours Duprat F50100.

La composition de la solution à sécher sur cylindres est donnée dans le tableau 3.

Solvant utilisé	Masse de Surinabant (g)	Masse d'Eudragit L100-55 (g)	Volume de solvant (L)	Concentration Surinabant (g/L)
Acétone-Eau (95:5 V:V)	50,0	50,0	1,25	40,0

5

Tableau 3 : Composition de la solution

Les paramètres opératoires du séchage sur cylindres sont donnés dans le tableau 4.

10

Vitesse de rotation des rouleaux (tr/min)	Pression (mbar)	Température (°C)	Débit d'alimentation (L/h)
1,6	150	80	8,30

Tableau 4 : Paramètres opératoires du séchage sur cylindres

Le séchage en étuve du produit humide récupéré en sortie de séchage sur cylindres se fait dans les mêmes conditions que l'exemple 1.

15

La poudre ainsi obtenue est analysée.

Caractérisation

Le diffractogramme RX de poudre est reporté sur la figure 4. La solution solide de l'exemple 2 est amorphe comme le montre l'absence de pics de diffraction. Ceci signifie que les 2 constituants présents dans la solution solide amorphe sont amorphes.

20

Le caractère de la solution solide amorphe de la poudre est vérifié par SDD.

La figure 5 représente la dépendance en température des temps de relaxation, associés à la transition vitreuse dynamique du composé, de l'excipient et de la solution solide formée par le mélange des deux composés.

25

Les temps de relaxation associés à la solution solide de l'exemple 2 sont situés entre ceux du composé et ceux de l'excipient. Ceci montre que le système est homogène : les deux composés forment une solution solide amorphe.

Stabilité

La stabilité physico-chimique de l'exemple 2 est déterminée à 100°C sans atmosphère contrôlée, pendant 28 jours. Plusieurs échantillons sont placés dans une étuve régulée à la température de 100°C et analysés à différents temps par Diffractométrie des Rayons X sur Poudre.

30

Le diffractogramme RX de la figure 6 montre que la solution solide de l'exemple 2 est toujours amorphe au bout 28 jours de conditions stressantes à 100°C alors que dans les mêmes conditions le principe actif amorphe devient totalement cristallin en seulement 24h.

35

Exemple 3. Solution solide de surinabant et Eudragit® L100-55 préparée par injection-moulage et extrusion.

Préparation

On prépare un mélange physique comprenant 50% en masse d'Eudragit® L100-55 et 50% en masse de surinabant. Le mélange physique est réalisé à température ambiante (environ 25°C) à l'aide d'un mélangeur Turbula®, pendant 30 minutes, pour obtenir un mélange physique homogène.

On alimente une presse à injecter, modèle Sprinter® 11 de la société Erinca, (injection moulage) avec ce mélange. Les paramètres opératoires sont les suivants:

- température de fourreau de la première zone de chauffe: 125°C
- température de fourreau de la deuxième zone de chauffe: 130°C
- température de la buse: 140°C
- température du canal chaud: 160°C

Le moule utilisé est tel qu'il permet d'obtenir un comprimé moulé de taille et de forme sensiblement identiques à celles d'une gélule de taille 0.

Le comprimé ainsi obtenu est broyé et analysé.

Caractérisation

Le diffractogramme RX de poudre enregistré est reporté sur la figure 7. La solution solide de l'exemple 3 est amorphe comme le montre l'absence de pics de diffraction. Ceci signifie que les 2 constituants présents dans la solution solide amorphe sont amorphes.

Le caractère de solution solide amorphe de la poudre est vérifié par SDD.

La figure 8 représente la dépendance en température des temps de relaxation, associés à la transition vitreuse dynamique du composé, de l'excipient et de la solution solide formée par le mélange des deux composés.

Les temps de relaxation associés à la solution solide de l'exemple 3 sont situés entre ceux du composé et ceux de l'excipient. Ceci montre que le système est homogène : les deux composés forment une solution solide amorphe.

Exemple 4. Préparation d'une solution solide de 50% massique de surinabant, et 50% massique d'Eudragit® L100 par la méthode de fusion-trempe.

Préparation :

200mg de surinabant et 200mg d'Eudragit® L100 sont mélangés dans un mortier en agate et légèrement broyés. Cette poudre est déposée dans un contenant hermétique et placée dans une étuve à 180°C pendant 10 minutes. Ensuite le contenant est

immergé dans de l'azote liquide. Le film formé au fond du contenant est légèrement broyé dans un mortier. La poudre obtenue constitue la solution solide amorphe.

Exemple 5. Préparation d'une solution solide de 50% massique de surinabant, et 50% massique d'Eudragit® L100-55 par la méthode de fusion-trempe.

Préparation

200mg de surinabant et 200mg d'Eudragit® L100-55 sont mélangés dans un mortier en agate et légèrement broyés. Cette poudre est déposée dans un contenant hermétique et placée dans une étuve à 180°C pendant 10 minutes. Ensuite le contenant est immergé dans de l'azote liquide. Le film formé au fond du contenant est légèrement broyé dans un mortier. La poudre obtenue constitue la solution solide amorphe.

Exemple 6: Préparation d'une solution solide de 80% massique de surinabant, et 20% massique d'acide citrique par la méthode de fusion-trempe.

Préparation

160mg de surinabant et 40mg d'acide citrique sont mélangés dans un mortier et légèrement broyés. Cette poudre est déposée dans un contenant hermétique et placée dans une étuve à 154°C pendant 10 minutes. Ensuite le contenant est immergé dans de l'azote liquide. Le film formé au fond du contenant est légèrement broyé dans un mortier. La poudre obtenue constitue la solution solide amorphe.

La poudre ainsi obtenue est analysée.

Caractérisation

Le diffractogramme RX de poudre enregistré est reporté sur la figure 9. La solution solide de l'exemple 6 est amorphe comme le montre l'absence de pics de diffraction. Ceci signifie que les 2 constituants présents dans la solution solide amorphe sont amorphes.

Le caractère de solution solide amorphe de la poudre est vérifié par SDD.

La figure 10 représente la dépendance en température des temps de relaxation, associés à la transition vitreuse dynamique du composé, de l'excipient et de la solution solide formée par le mélange des deux composés.

Les temps de relaxation associés à la solution solide de l'exemple 6 sont situés entre ceux du composé et ceux de l'excipient. Ceci montre que le système est homogène : les deux composés forment une solution solide amorphe.

Exemple 7 : Préparation d'une solution solide de 70% massique de surinabant, et 30% massique de PVPVA par la méthode de fusion-trempe.

Préparation

140mg de surinabant et 60mg de PVPVA sont mélangés dans un mortier et légèrement broyés. Cette poudre est déposée dans un contenant hermétique et placée dans une étuve à 180°C pendant 10 minutes. Ensuite le contenant est immergé dans de l'azote liquide. Le film formé au fond du contenant est légèrement broyé dans un mortier. La poudre obtenue constitue la solution solide amorphe.

La poudre ainsi obtenue est analysée.

Caractérisation

Le caractère de solution solide amorphe de la poudre est vérifié par SDD.

La figure 11 représente la dépendance en température des temps de relaxation, associés à la transition vitreuse dynamique du composé, de l'excipient et de la solution solide formée par le mélange des deux composés.

Les temps de relaxation associés à la solution solide de l'exemple 7 sont situés entre ceux du composé et ceux de l'excipient. Ceci montre que le système est homogène : les deux composés forment une solution solide amorphe.

Exemple 8. Préparation d'une solution solide de 50% massique de rimonabant et 50% massique d'Eudragit® L100 par la méthode de fusion-trempe.

Préparation

200mg de rimonabant et 200mg d'Eudragit® L100 sont mélangés dans un mortier et légèrement broyés. Cette poudre est déposée dans un contenant hermétique et placée dans une étuve à 180°C pendant 10 minutes. Ensuite le contenant est immergé dans de l'azote liquide. Le film formé au fond du contenant est légèrement broyé dans un mortier. La poudre obtenue constitue la solution solide amorphe.

La poudre ainsi obtenue est analysée.

Caractérisation

Le caractère de solution solide amorphe de la poudre est vérifié par SDD.

La figure 12 représente la dépendance en température des temps de relaxation, associés à la transition vitreuse dynamique du composé, de l'excipient et de la solution solide formée par le mélange des deux composés.

Les temps de relaxation associés à la solution solide de l'exemple 8 sont situés entre ceux du composé et ceux de l'excipient. Ceci montre que le système est homogène : les deux composés forment une solution solide amorphe.

Exemple 9 : forme amorphe du rimonabant préparée par fusion trempe.

Préparation

Environ 1g de rimonabant est déposé dans un contenant hermétique et placée dans une étuve à 180°C pendant 10 minutes. Ensuite le contenant est immergé dans de l'azote liquide. Le film formé au fond du contenant est ensuite légèrement broyé dans un mortier. La poudre obtenue constitue le rimonabant amorphe.

La poudre ainsi obtenue est analysée.

Caractérisation

L'analyse calorimétrique différentielle met en évidence une transition vitreuse caractéristique du rimonabant amorphe comprise entre 75°C et 95°C (figure 13).

Les propriétés diélectriques de l'exemple 9 sont enregistrées en fonction de la fréquence (comprise entre 10^{-1} Hz et 10^6 Hz) dans un domaine de températures comprises entre -150°C et 130°C. L'évolution du paramètre $\tan\delta$ en fonction de la température et de la fréquence révèle la présence de deux modes de relaxation.

Le premier aux basses températures (noté β_1) est associé à des mouvements intramoléculaires. La dépendance en température des temps de relaxation du mode β_1 sont reportés sur la figure 15. Cette dépendance en température est de type Arrhenius et présente une énergie d'activation de l'ordre de 42kJ.mol⁻¹.

Le second dans le domaine des hautes températures (α_1) est associé à la transition vitreuse du rimonabant amorphe. La dépendance en température des temps de relaxation du mode α_1 sont reportés sur la figure 15. Cette dépendance en température est de type VTF (Vogel-Tamman-Fulcher).

Exemple 10: Forme amorphe du surinabant préparée par fusion trempe.

Préparation

Environ 1g surinabant est déposé dans un contenant hermétique et placée dans une étuve à 180°C pendant 10 minutes. Ensuite le contenant est immergé dans de l'azote liquide. Le film formé au fond du contenant est ensuite légèrement broyé dans un mortier. La poudre obtenue constitue le surinabant amorphe.

La poudre ainsi obtenue est analysée.

Caractérisation

L'analyse calorimétrique différentielle met en évidence une transition vitreuse caractéristique du surinabant amorphe comprise entre 70°C et 90°C (figure 16).

Le diffractogramme RX de poudre enregistré est reporté sur la figure 17. Le surinabant de l'exemple 10 est amorphe comme le montre l'absence de pics de diffraction.

Les propriétés diélectriques de l'exemple 10 sont enregistrées en fonction de la fréquence (comprise entre 10^{-1} Hz et 10^9 Hz) dans un domaine de températures

comprises entre -160°C et 200°C . L'évolution du paramètre $\tan\delta$ en fonction de la température et de la fréquence révèle la présence de deux modes de relaxation.

Le premier aux basses températures (noté β_2) est associé à des mouvements intramoléculaires. La dépendance en température des temps de relaxation du mode β_2 sont reportés sur la figure 18. Cette dépendance en température est de type Arrhenius et présente une énergie d'activation de l'ordre de 53kJ.mol^{-1} .

Le second dans le domaine des hautes températures (α_1) est associé à la transition vitreuse du surinabant amorphe. La dépendance en température des temps de relaxation du mode α_1 sont reportés sur la figure 18. Cette dépendance en température et de type VTF.

REVENDICATIONS

1. Dérivé de pyrazole-3-carboxamide sous forme amorphe, choisi parmi le surinabant sous forme amorphe et le rimonabant sous forme amorphe.
- 5 2. Forme amorphe du surinabant.
3. Forme amorphe du rimonabant.
4. Forme amorphe du surinabant selon la revendication 2 caractérisé en ce qu'il présente une température de transition vitreuse comprise entre 60°C et 90°C.
5. Forme amorphe du rimonabant selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'il présente une température de transition vitreuse comprise entre 65°C et 95°C.
- 10 6. Solution solide amorphe comprenant un dérivé de pyrazole-3-carboxamide choisi parmi le surinabant et le rimonabant ou un de ses sels et/ou solvats sous forme amorphe, avec un ou plusieurs excipients stabilisateurs eux-mêmes sous forme amorphe.
- 15 7. Solution solide amorphe comprenant le surinabant ou un de ses sels et/ou solvats sous forme amorphe avec un ou plusieurs excipients stabilisateurs eux-mêmes sous forme amorphe.
8. Solution solide amorphe comprenant le rimonabant ou un de ses sels et/ou solvats sous forme amorphe avec un ou plusieurs excipients stabilisateurs eux-mêmes sous forme amorphe.
- 20 9. Solution solide amorphe selon l'une des revendications 5 à 8 dans laquelle le ou les excipients stabilisateurs sont choisis parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, les polyols ou un excipient polymère choisi parmi :
 - les copolymères de méthacrylate,
 - 25 - les homo- et copolymères vinyliques,
 - les polydextroses,
 - les polymères cellulosiques,
 - les amidons chimiquement modifiés,
 - les pectines,
 - 30 - les dérivés de la chitine,
 - les polymères d'origine naturelle,
 - les polyakylèneoxydes,
 - les polyéthylènes glycols.
- 35 10. Solution solide amorphe selon la revendication 9 dans laquelle le ou les excipients stabilisateurs sont en quantité telle que le nombre total de moles d'excipients stabilisateurs est au moins égal au nombre de moles de principe actif amorphe.

11. Solution solide amorphe selon la revendication 10 dans laquelle le nombre de motif (monomères) de l'excipient stabilisateur polymère est au moins égal au nombre de moles de principe actif amorphe.
- 5 12. Solution solide amorphe selon la revendication 10 dans laquelle le nombre total de fonctions acide de l'excipient acide pharmaceutiquement acceptable est au moins égal au nombre de molécule de principe actif amorphe.
13. Solution solide amorphe selon la revendication 9 dans laquelle le ou les excipients stabilisateurs sont des acides pharmaceutiquement acceptables.
- 10 14. Solution solide amorphe selon la revendication 12 dans laquelle un excipient stabilisateur est l'acide citrique ou l'acide fumarique.
- 15 15. Solution solide amorphe selon la revendication 9 dans laquelle l'excipient stabilisateur est un polyol.
16. Solution solide amorphe selon la revendication 9 dans laquelle l'excipient stabilisateur est un polymère.
- 15 17. Solution solide amorphe selon la revendication 9 dans laquelle un excipient stabilisateur est un polymère qui possède une température de transition vitreuse supérieure à 75°C.
18. Solution solide amorphe selon la revendication 17 dans laquelle un excipient stabilisateur est un copolymère de méthacrylate ou un homo- ou copolymère vinylique.
- 20 19. Solution solide amorphe selon la revendication 17 dans laquelle un excipient stabilisateur est un excipient stabilisateur choisi parmi : le copolymère basique de méthacrylate butylé, le copolymère acide méthacrylique/méthyl méthacrylate (1:1), le copolymère acide méthacrylique/méthyl méthacrylate (1:2) ou le
- 25 20. Solution solide amorphe selon la revendication 17 dans laquelle l'excipient stabilisateur est le copolymère acide méthacrylique/méthyl méthacrylate (1:1), ou le copolymère acide méthacrylique/éthylacrylate (1:1).
- 30 21. Procédé de préparation de la solution solide amorphe selon la revendication 6, caractérisé en ce que :
 - a) on dissout le dérivé de pyrazole-3-carboxamide selon l'invention sous forme amorphe ou sous forme cristalline et l'excipient stabilisateur dans un solvant approprié afin de former une solution liquide,
 - b) on élimine le solvant.
- 35 22. Procédé de préparation de la solution solide amorphe selon la revendication 6 caractérisé en ce que le mélange du dérivé de pyrazole-3-carboxamide sous forme

cristalline ou amorphe et du ou des excipients stabilisateurs, est traité soit par fusion et refroidissement rapide, soit par injection-moulage, soit par extrusion.

23. Procédé de préparation de la solution solide amorphe selon la revendication 6 caractérisé en ce que le dérivé de pyrazole-3-carboxamide sous forme cristalline ou amorphe et le ou les excipients stabilisateurs sont broyés ensemble.

24. Composition pharmaceutique contenant la solution solide amorphe selon la revendication 6.

25. Composition pharmaceutique contenant la solution solide amorphe selon la revendication 24 pour administration orale.

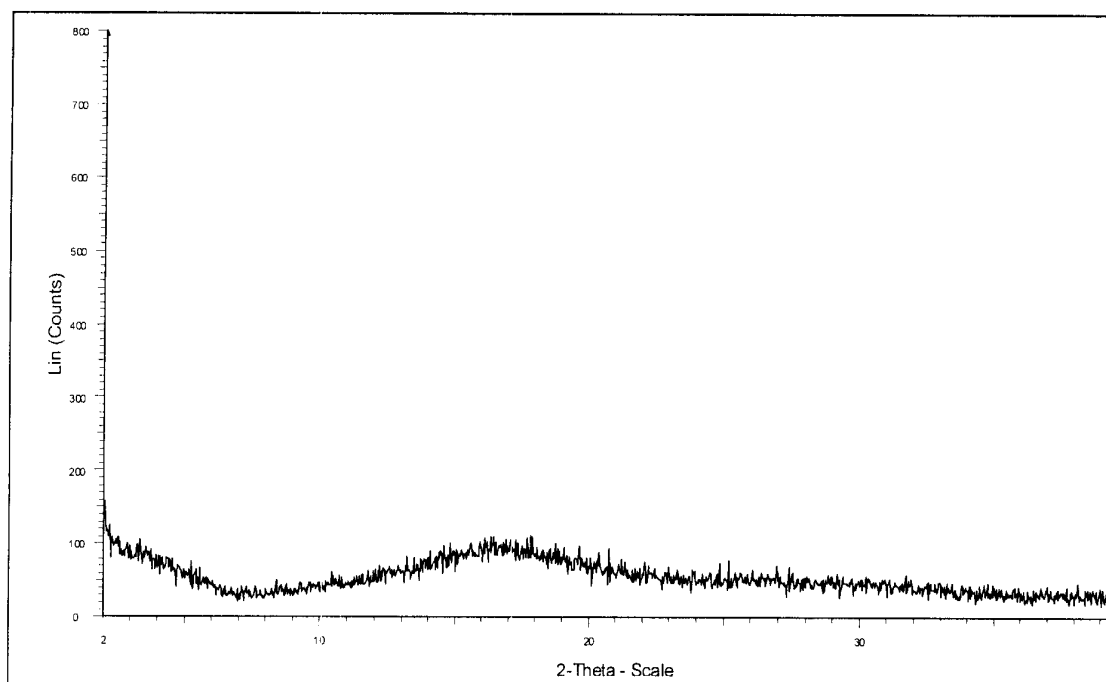


Figure: 1 diffractogramme RX de poudre de l'exemple 1.

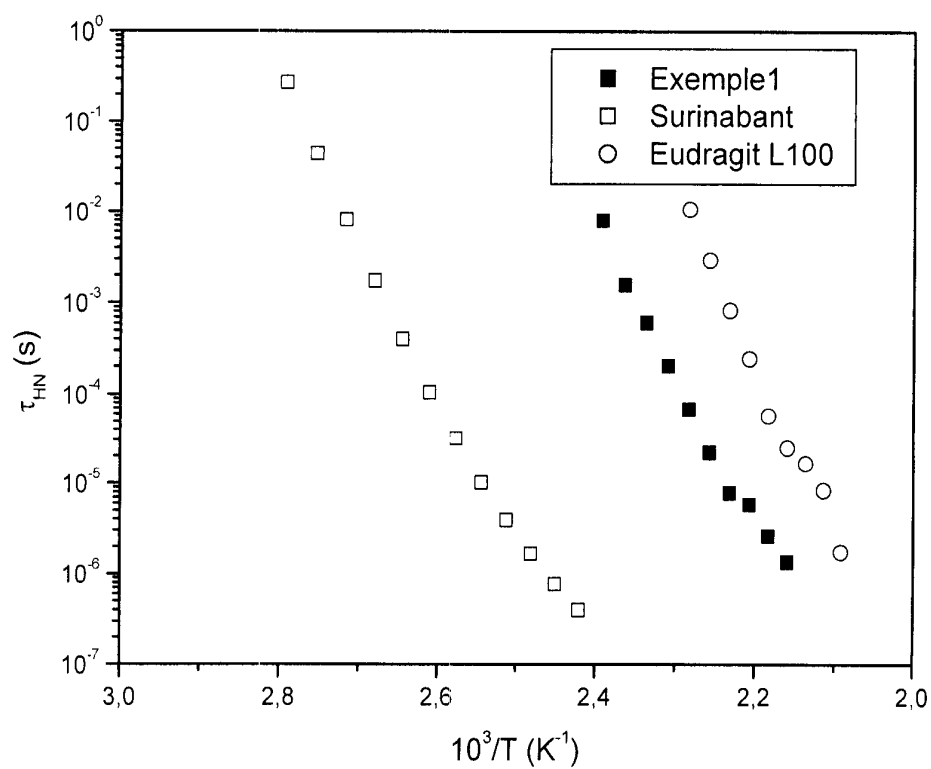


Figure 2 : temps de relaxation des modes associés à la transition vitreuse dynamique du surinabant, de l'Eudragit® L 100 et de la solution solide amorphe de l'exemple 1.

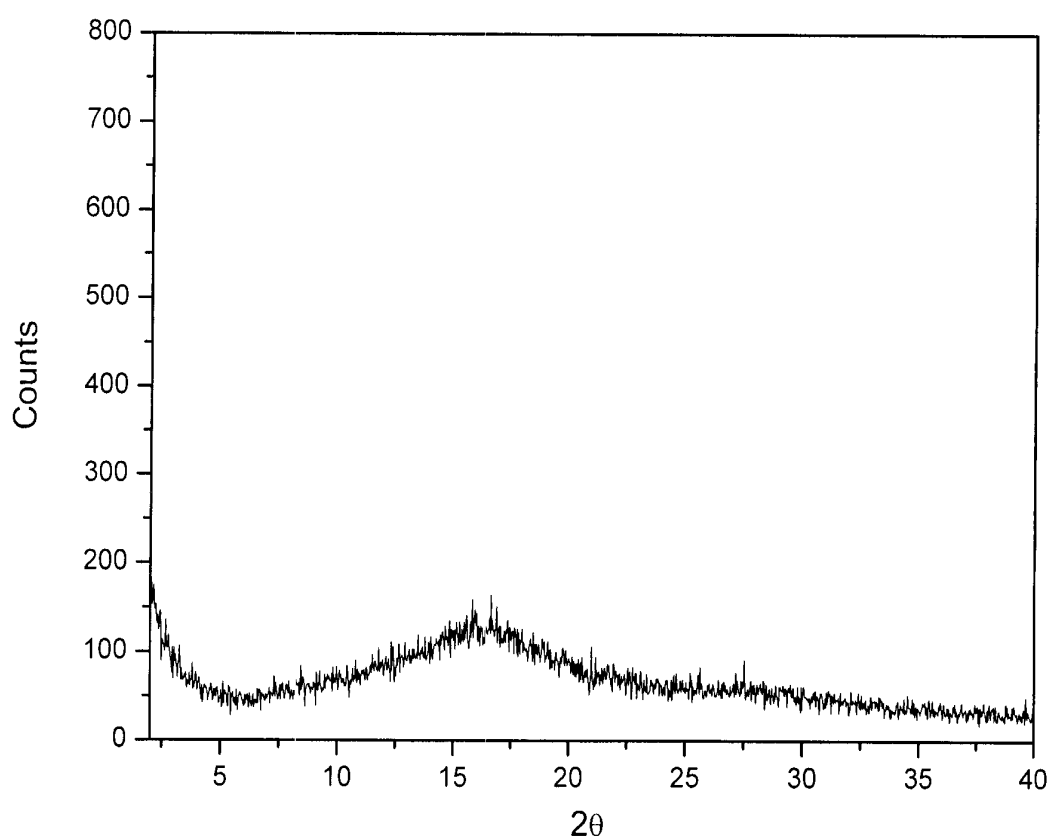


Figure 3 : Diffratogrammes RX de Solution solide de surinabant et d'Eudragit® L 100 (exemple 1) après 52 jours à 100°C.

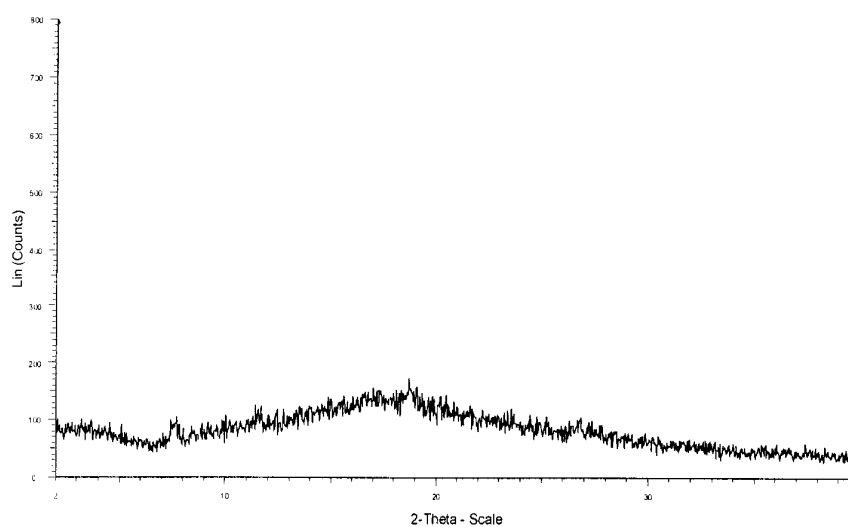


Figure 4 : diffractogramme RX de poudre de la solution solide amorphe de l'exemple 2.

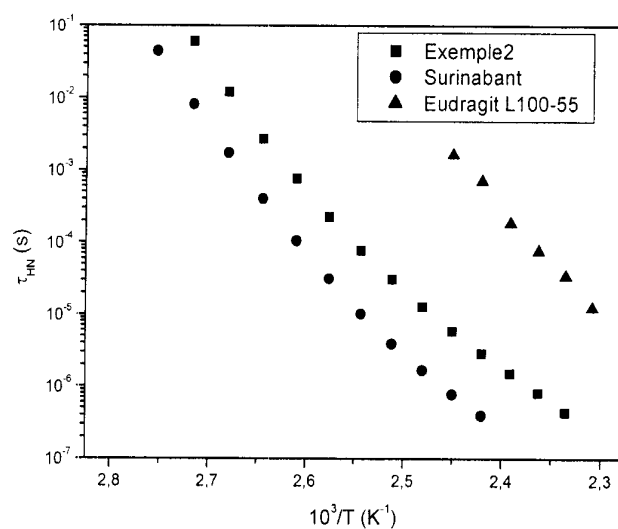


Figure 5 : temps de relaxation des modes associés à la transition vitreuse dynamique du surinabant, de l'Eudragit® L 100-55 et de la solution solide amorphe de l'exemple 2.

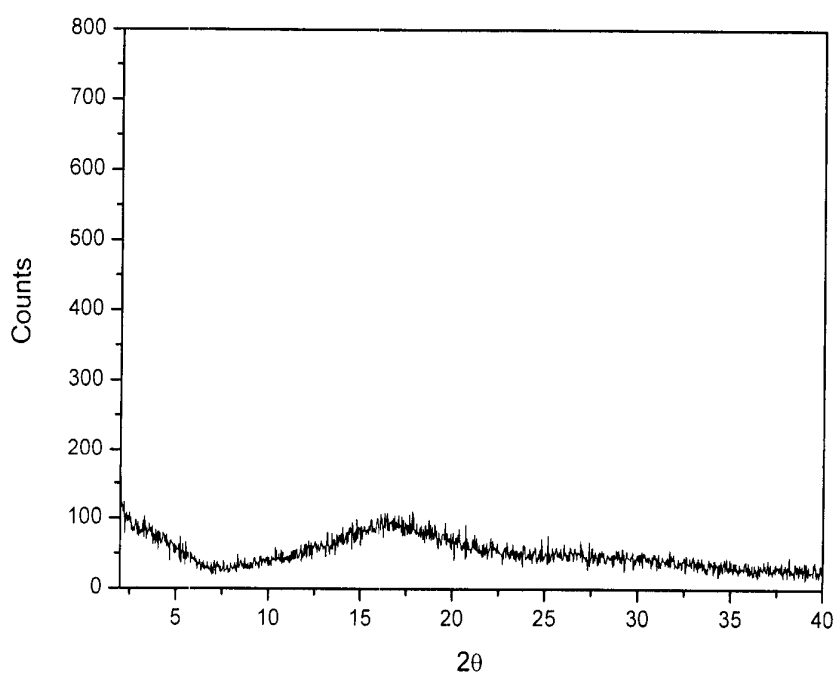


Figure 6 : Diffratogrammes RX de Solution solide de surinabant et d'Eudragit® L100-55 (exemple 2) après 28 jours à 100°C.

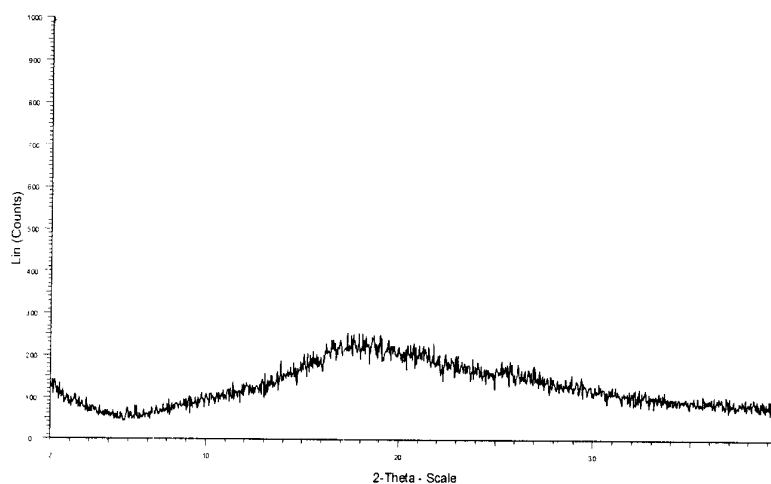


Figure 7 : diffractogramme RX de poudre de la solution solide amorphe de l'exemple 3

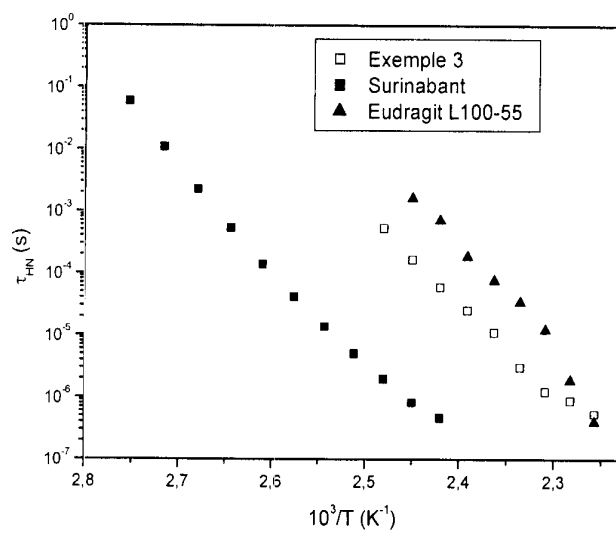


Figure 8: temps de relaxation des modes associés à la transition vitreuse dynamique du surinabant et de l'Eudragit® L100-55 et de la solution solide amorphe de l'exemple 3.

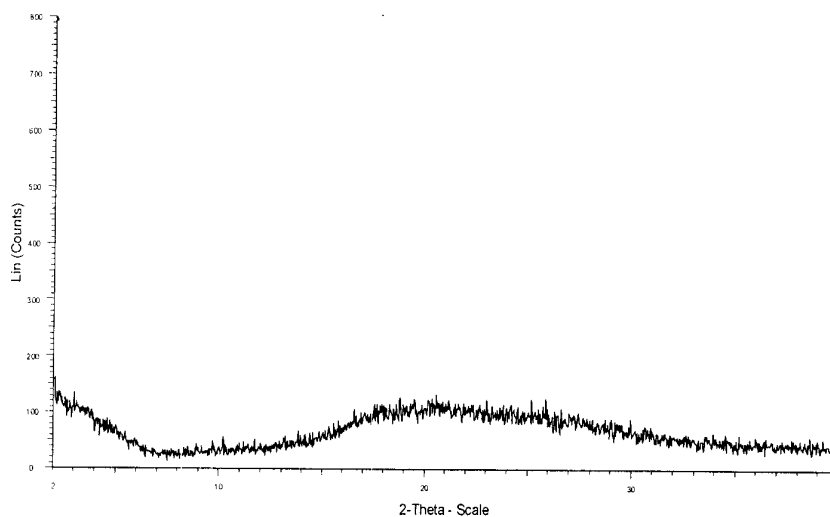


Figure 9 : Diffratogrammes RX de Solution solide de surinabant citrique (exemple 6).

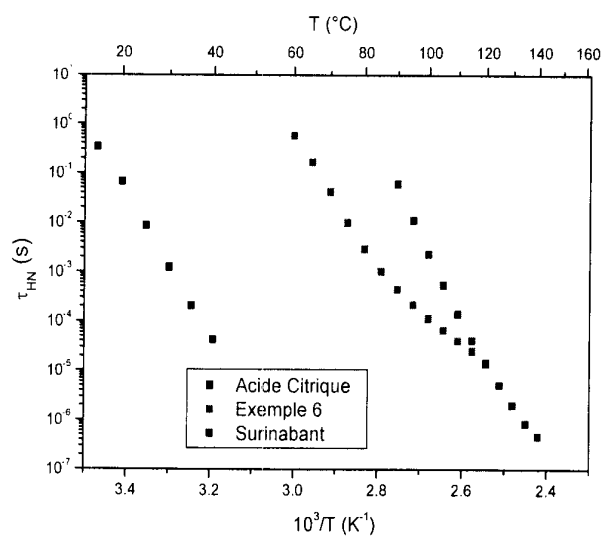


Figure 10 : temps de relaxation des modes associés à la transition vitreuse dynamique du surinabant de l'acide citrique et de la solution solide amorphe de l'exemple 6.

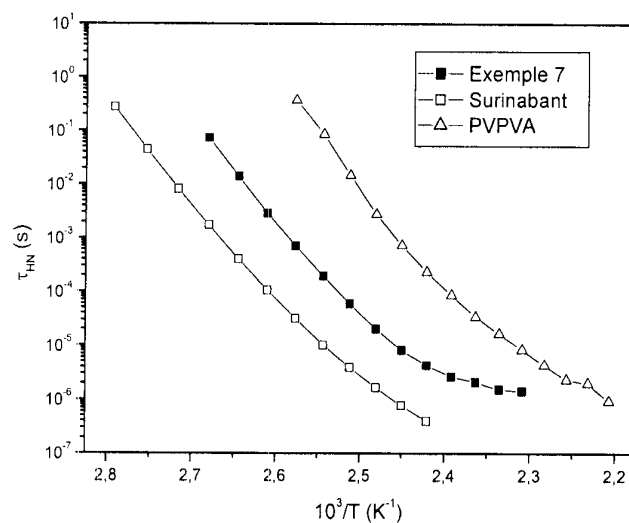


Figure 11 : temps de relaxation des modes associés à la transition vitreuse dynamique du surinabant, de la PVPVA et de la solution solide amorphe de l'exemple 7.

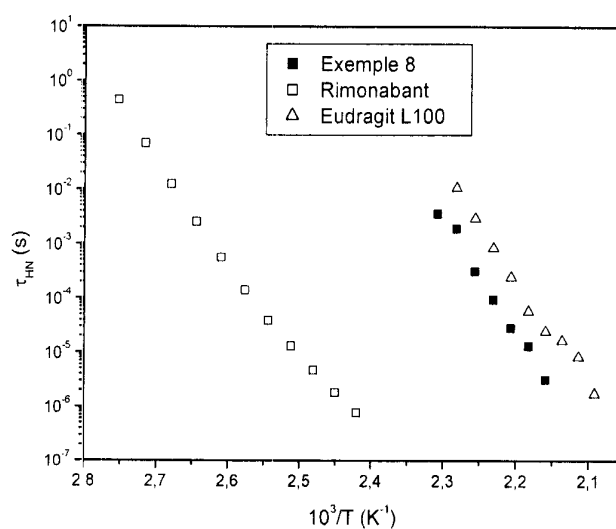


Figure 12: temps de relaxation des modes associés à la transition vitreuse dynamique du rimonabant, de l'Eudragit® L 100 et de la solution solide amorphe de l'exemple 8.

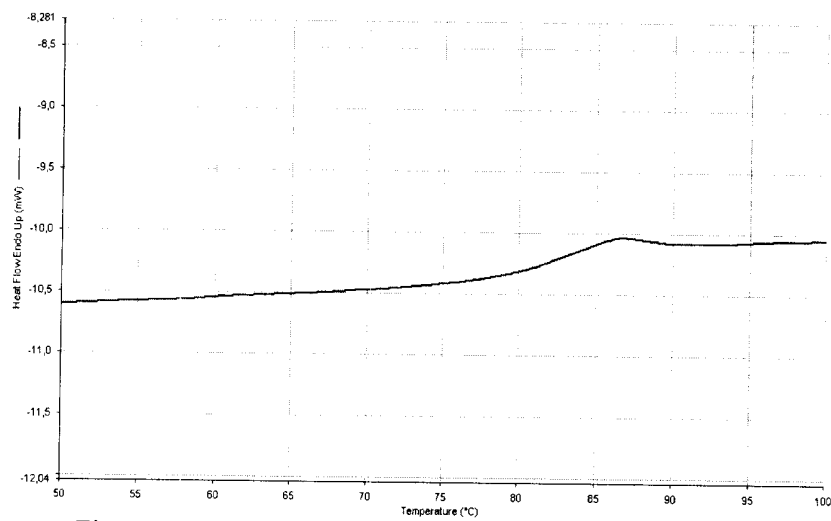


Figure 13 : thermogramme DSC du rimonabant amorphe.

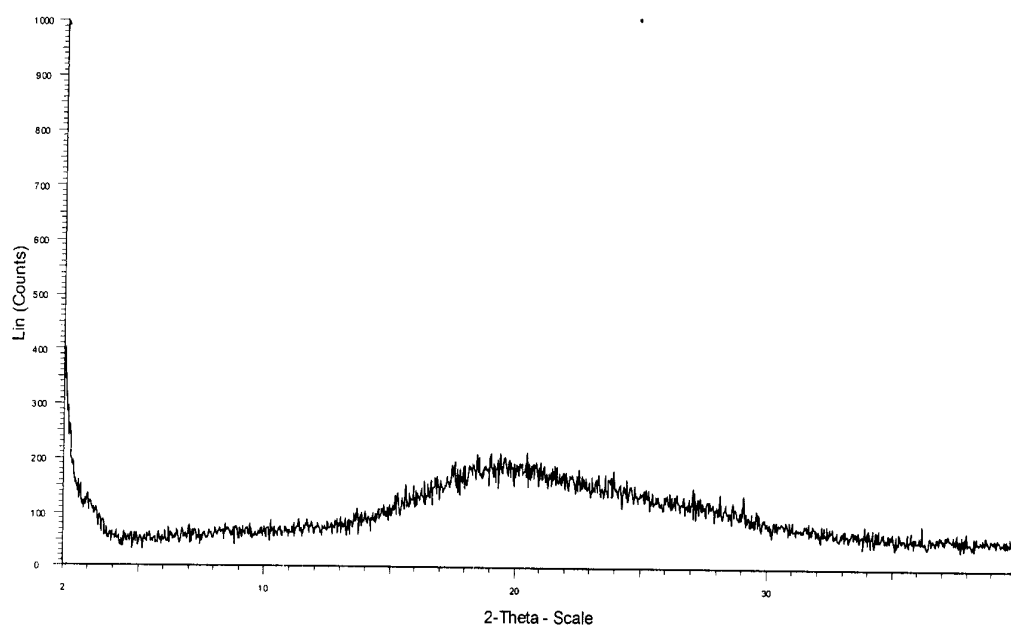


Figure 14: diffractogramme RX de poudre du rimonabant amorphe.

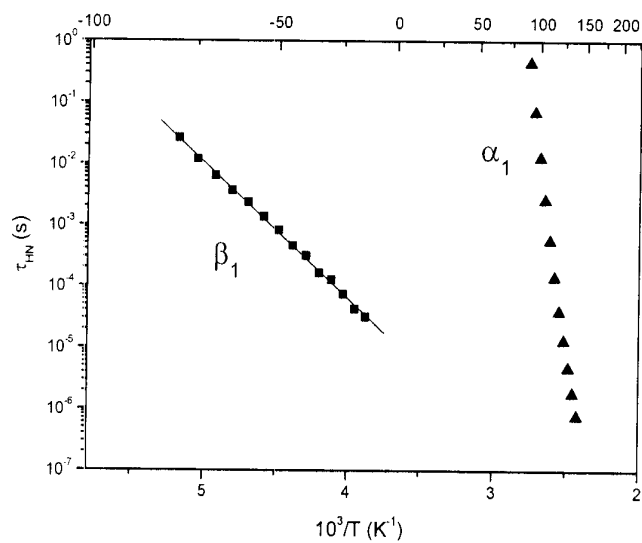


Figure 15 : temps de relaxation des modes associés à la transition vitreuse dynamique et aux mouvements intramoléculaires du rimonabant.

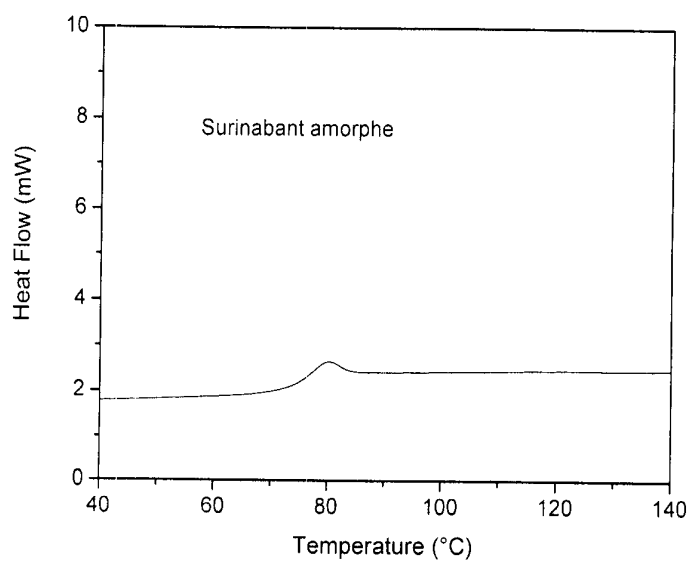


Figure 16 : thermogramme DSC du surinabant amorphe.

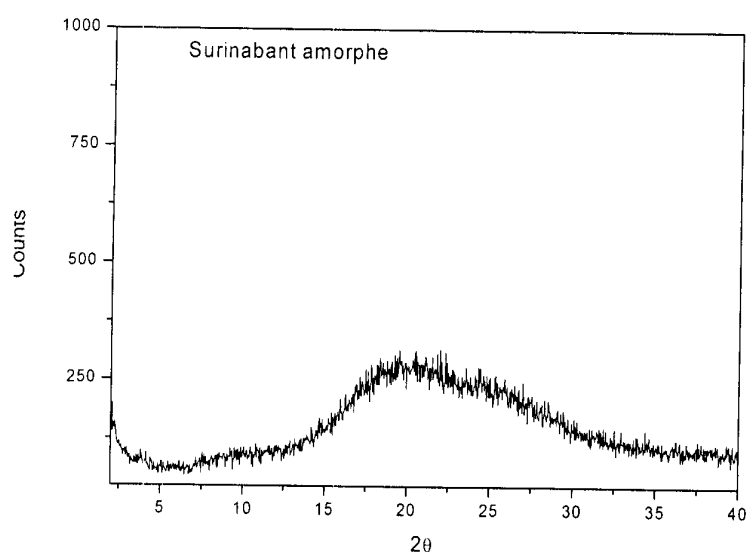


Figure 17 : diffractogramme RX de poudre du surinabant amorphe.

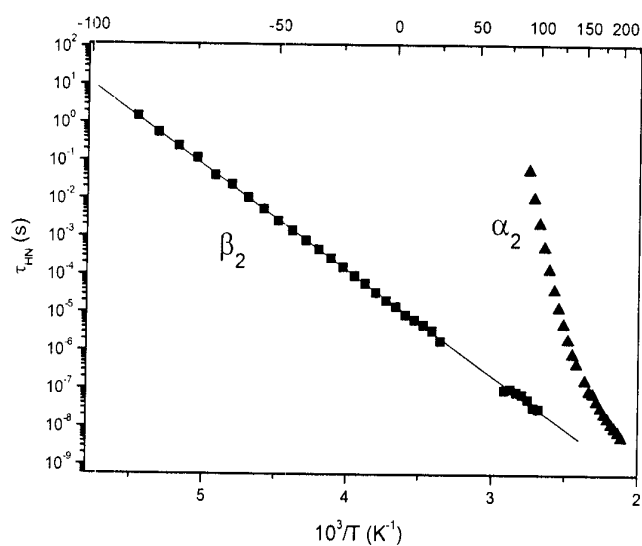


Figure 18 : temps de relaxation des modes associés à la transition vitreuse dynamique et aux mouvements intramoléculaires du surinabant.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 691122
FR 0701377

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 00/46209 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; CAMUS PHILIPPE [FR]; MARTI) 10 août 2000 (2000-08-10) * revendication 1; exemple 1 *	1,2,4,6, 7,9-25	C07D401/04 C07D231/14 C07D211/98 A61K31/54
X	WO 2006/021652 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DAUMAS MARC [FR]; DLUBALA ALAIN [FR]; SOLE RAPHAË) 2 mars 2006 (2006-03-02) * exemple 1 *	1,3,5,6, 8-25	
X	EP 0 656 354 A1 (SANOFI SA [FR]) 7 juin 1995 (1995-06-07) * exemple 1 *	1,3,5,6, 8-25	
E	EP 1 816 125 A1 (RANBAXY LABORATORIES, LTD., INDIA) 8 août 2007 (2007-08-08) * exemples 7,8 *	1,3,5,6, 8-25	
E	WO 2007/103711 A (REDDYS LAB LTD DR [IN]; REDDY S LAB INC DR [US]; BOLUGODDU VIJAYABHASK) 13 septembre 2007 (2007-09-13) * exemples 5-12 *	1,3,5,6, 8-25	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 octobre 2007		BOURGHIDA, E	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0701377 FA 691122

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **12-10-2007**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0046209 A	10-08-2000	AT 252562 T	15-11-2003
		AU 754771 B2	21-11-2002
		AU 2298900 A	25-08-2000
		BG 65193 B1	29-06-2007
		BG 105749 A	28-02-2002
		BR 0007895 A	30-10-2001
		CA 2358885 A1	10-08-2000
		CN 1346349 A	24-04-2002
		CZ 20012697 A3	17-10-2001
		DE 60006070 D1	27-11-2003
		DE 60006070 T2	22-07-2004
		DK 1150961 T3	01-03-2004
		EE 200100399 A	15-10-2002
		EP 1150961 A1	07-11-2001
		ES 2208267 T3	16-06-2004
		FR 2789079 A1	04-08-2000
		HK 1039329 A1	16-04-2004
		HR 20010564 A2	31-08-2002
		HU 0201278 A2	28-12-2002
		ID 29534 A	06-09-2001
		IS 6002 A	13-07-2001
		JP 3794925 B2	12-07-2006
		JP 2002536366 T	29-10-2002
		NO 20013736 A	28-09-2001
		NZ 512886 A	25-10-2002
		PL 350030 A1	21-10-2002
		PT 1150961 T	27-02-2004
		RU 2216542 C2	20-11-2003
		SK 10872001 A3	03-12-2001
		TR 200102054 T2	21-05-2002
		TW 581764 B	01-04-2004
		US 6432984 B1	13-08-2002
WO 2006021652 A	02-03-2006	AR 049995 A1	20-09-2006
		AU 2005276350 A1	02-03-2006
		CN 1956963 A	02-05-2007
		EP 1773783 A1	18-04-2007
		FR 2873372 A1	27-01-2006
		KR 20070036050 A	02-04-2007
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

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0701377 FA 691122**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **12-10-2007**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0656354	A1	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

EP 1816125	A1	08-08-2007	AUCUN

WO 2007103711	A	13-09-2007	AUCUN

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82