



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 37284 A3**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/165; A61K 9/20; A61K 9/16**
- (43) Date de publication : **31.03.2016**
- 
- (21) N° Dépôt : **37284**
- (22) Date de Dépôt : **13.08.2014**
- (30) Données de Priorité : **28.02.2012 FR 12/00580**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2013/000051 25.02.2013**
- (71) Demandeur(s) : **DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA, 79 Rue de Miromesnil F-75008 Paris (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **LEBON, Christophe ; SUPLIE, Pascal ; LEBOEUF, Fabrice ; JUNG, Jennifer ; DESCHAMPS, Frantz**
- (74) Mandataire : **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS**
- 
- (54) Titre : **PROCÉDÉ D'OBTENTION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE À BASE DE MODAFINIL, COMPOSITION PHARMACEUTIQUE AINSI OBTENUE ET SON APPLICATION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau procédé d'obtention d'une composition pharmaceutique à base de modafinil. Ce procédé consiste à solubiliser le S modafinil dans un fluide à l'état supercritique puis après détente dudit fluide à récupérer ledit S modafinil en le faisant absorber en surface par un support se présentant sous forme de granules. Ledit fluide peut être le CO<sub>2</sub> ou un autre solvant et le support le lactose anhydre ou le mannitol. Application de la composition pharmaceutique dans les cas où une vigilance accrue à court terme et sur une brève période est requise chez le consommateur de ladite composition pharmaceutique.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle)

31 MARS 2016

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 37284	Date de dépôt : 25/02/2013 Date d'entrée en phase nationale : 13/08/2014
Déposant : DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA	Date de priorité: 28/02/2012 FR
Intitulé de l'invention : PROCÉDÉ D'OBTENTION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE À BASE DE MODAFINIL, COMPOSITION PHARMACEUTIQUE AINSI OBTENUE ET SON APPLICATION	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents cités par l'examineur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: TELLAA REDOUANE	Date d'établissement du rapport : 13/01/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

<b>Partie 1 : Considérations générales</b>		
<i>Cadre 1 : base du présent rapport</i>		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Description</u> 1 - 11</li> <li>• <u>Revendications</u> 1 - 10</li> </ul>		
<b>Partie 2 : Rapport de recherche</b>		
<b>Classement de l'objet de la demande :</b>		
CIB : A 61K 31/165, 9/16, 9/20		
CPC: A61K31/165; A61K9/1676; A61K9/2077.		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
<b>EPOQUE, Orbit</b>		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO2007013962; 01/02/2007; [US] NEUROHEALING PHARMACEUTICALS I [US].	1 - 10
A	US2006024370; 02/02/2006; CEPHALON FRANCE [FR].	1 - 10
A	US2007275057; 29/11/2007; HIKMA PHARMACEUTICALS [JO].	1 - 10
A	US5618845; 08/04/1997; [US] CEPHALON INC.	1 - 10
<b>*Catégories spéciales de documents cités :</b>		
<p>-« 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</p> <p>-« 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</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs</p> <p>-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté</p>		
<b>Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité</b>		
<i>Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle</i>		

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 10 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1 - 10 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 10 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2007013962; 01/02/2007; [US] NEUROHEALING PHARMACEUTICALS I [US].  
D2 : US2006024370; 02/02/2006 ; CEPHALON FRANCE [FR].  
D3 : US2007275057 ; 29/11/2007 ; HIKMA PHARMACEUTICALS [JO]  
D4 : US5618845 ; 08/04/1997 ; [US] CEPHALON INC

**1. Nouveauté (N) :**

Le document D1 a pour objet des compositions qui renferment le modafinil, avec une combinaison d'énantiomère D et L de modafinil, dans lesquelles le composant de modafinil est supérieure à 50% en poids en D-modafinil. La composition est destinée à être utilisée pour favoriser ou renforcer l'état d'éveil, de vivacité et/ou de stimulation du système nerveux central chez un individu.

Le même document divulgue des procédés de préparation des compositions qui peuvent employer diverses méthodes sèches ou l'utilisation de solvants organiques pharmaceutiquement acceptables.

Le document D2 divulgue un lyophilisat oral, comprenant des particules de modafinil ayant un diamètre médian d'environ 10 à 1000 µm, en association avec une quantité appropriée d'au moins un excipient sélectionné dans le groupe constitué par les esters d'acides gras et de glycérol, les oligosaccharides cycliques, des édulcorants ou des mélanges de ceux-ci. la demande a pour objet aussi un procédé pour la préparation dedit lyophilisat, le processus implique:

(i) la préparation d'une suspension aqueuse comprenant des particules d'un composé du Modafinil et un excipient choisi dans le groupe: oligosaccharides cycliques, esters d'acides gras et de glycérol, des édulcorants ou un mélange de ceux-ci et éventuellement un ou plusieurs excipients.

(ii) la lyophilisation de la suspension obtenue.

Le document D3 a pour objet des comprimés pharmaceutiques comprenant des particules de modafinil, des procédés de préparation de ces comprimés pharmaceutiques et des procédés de traitement d'une maladie ou d'un trouble en utilisant le comprimé pharmaceutique de l'invention. Le comprimé pharmaceutique comprend des particules de modafinil et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, dans lequel les particules de modafinil ont une distribution de tailles différentes. Les comprimés pharmaceutiques dans la demande sont préparés par un procédé de granulation à sec.

D4 décrit des compositions pharmaceutiques contenant le modafinil sous la forme de particules de taille définie.

Aucun des documents cités en-dessus ne décrit un procédé de préparation du S-modafinil basé sur la

technique du fluide à l'état supercritique.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1, ainsi que toutes les revendications dépendantes 2-10 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

## **2. Activité inventive (AI) :**

Le document D1 considéré comme l'état de technique le plus proche de la présente demande concerne des compositions qui contiennent la modafinil (énantiomères D et L), et montre que la L-modafinil a une demi-vie (T<sub>1/2</sub>) dans le corps humain d'environ 10-14 heures par rapport à 3-4 heures pour la D-modafinil. et que l'élimination de la D-modafinil a été rapportée comme étant trois fois plus vite que la L-modafinil.

L'objet de la revendication 1 diffère de D1 en ce qu'il a pour objet un procédé de préparation du S-modafinil basé sur la technique du fluide à l'état supercritique.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme fournir un procédé de préparation de l'énantiomère dextrogyre de modafinil, possédant une meilleure biodisponibilité et une courte durée d'action que celles de racémique.

La solution proposée dans la présente demande est considérée comme impliquant une activité inventive pour les motifs suivants:

Même si les composés de D-modafinil ont un effet plus rapide et une biodisponibilité augmentée comparé au racémique ou au L-modafinil ( voir D1 ), et qu'il est connu que la méthode de préparation de composé a un effet sur la dissolution et la biodisponibilité des particules de modafinil (voire D3 et D4), on ne trouve aucune indication dans l'art antérieur qui porterait l'homme de métier à préparer la modafinil par la technique de fluide à l'état supercritique afin de résoudre le problème posé.

De plus, l'effet inattendu dû à la méthode de préparation a été démontré dans la présente demande pages (5-9). Le S-modafinil obtenu par le procédé basé sur la technique du CO<sub>2</sub> supercritique a une dissolution in vitro très rapide et une biodisponibilité augmentée tout en présentant une action très rapide.

Par conséquent l'objet des revendications 1-10 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

## **3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.