

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1001204A5

NUMERO DE DEPOT : 8801044

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 16 Août 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 12 Septembre 1988 à 11h00
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SANDOZ S.A.
Lichtstrasse 35, 4002 Bale(SUISSE)

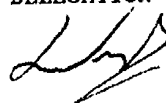
représenté(e)(s) par : WYMANN Gérard, SANDOZ A.G., Lichtstrasse 35
- CH 4002 BASEL SUISSE.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : UTILISATION DE MONOESTERS SOLUBLES DANS L'EAU D'ACIDES GRAS COMME SOLUBILISANTS DE MEDICAMENTS.

Priorité(s) 15.09.87 DE DEA 3730909 27.01.88 DE DEA 3802355

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 16 Août 1989
PAR DELEGATION SPECIALE :


WUYTS L.
Directeur.

Utilisation de monoesters solubles dans l'eau d'acides gras
comme solubilisants de médicaments

La présente invention a pour objet l'utilisation de monoesters solubles dans l'eau d'acides gras avec des polyols, comme solubilisants de médicaments.

L'invention concerne en particulier l'utilisation de monoesters solubles dans l'eau, d'acides gras en C_6-C_{18} saturés ou non saturés avec des polyols, comme solubilisants de médicaments dans des solutions à administrer par voie intraveineuse, en milieu aqueux ou dans des solvants miscibles dans l'eau. Les polyols sont de préférence des saccharides. Les solvants miscibles dans l'eau sont de préférence les polyéthylène-glycols, l'éthanol, le glycérol ou le 1,2-propylène-glycol.

Par l'expression "soluble dans l'eau" on entend une substance ayant une solubilité dans l'eau d'au moins 3,3% à la température ambiante. Les monoesters solubles dans l'eau de l'invention sont donc des monoesters susceptibles d'être dissous dans l'eau à la température ambiante en une quantité d'au moins 1 g de monoester par 30 ml d'eau.

Par l'expression "milieu aqueux" on entend les systèmes comprenant une phase liquide constituée en totalité ou pratiquement en totalité d'eau, ainsi que les systèmes dans lesquels la phase liquide comprend en outre des solvants miscibles dans l'eau tels que ceux indiqués plus haut. Les milieux aqueux préférés sont ceux dans lesquels la phase liquide comprend au moins 75%, de préférence au moins 90%, spécialement au moins 95% en poids d'eau.

L'invention concerne une combinaison d'un tel monoester et d'un polypeptide pharmacologiquement actif pratiquement insoluble dans l'eau, en particulier un cyclopeptide, de préférence une cyclosporine.

Par l'expression "pratiquement insoluble

dans l'eau" on entend une substance ayant une solubilité dans l'eau ne dépassant pas 1% à la température ambiante. Les polypeptides pratiquement insolubles dans l'eau sont donc des polypeptides nécessitant au moins 100 ml d'eau pour effectuer la dissolution de 1 g de substance à la température ambiante. L'expression s'applique de préférence à des substances, par exemple des polypeptides, ayant une solubilité dans l'eau ne dépassant pas 0,1%, en particulier ne dépassant pas 0,01%, par exemple ne dépassant pas environ 0,004% à la température ambiante.

Les monoesters indiqués sont en général connus. Le brevet britannique 1 134 878 décrit l'utilisation, comme solubilisants, de monoesters du raffinose solubles dans l'eau pour stabiliser une substance non polypeptidique bien spécifique, l'ester d'un alcool triterpénique de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxycinnamique, dans les solutions destinées à être injectées ou administrées par voie orale. Toutefois, et ceci est important, des quantités considérables de plusieurs autres excipients (co-solubilisants) sont nécessaires pour obtenir une solution suffisamment stable (voir page 5, lignes 2-18). Il apparaît donc que pour cette substance, les monoesters utilisés seuls ne sont pas des solubilisants satisfaisants. Il ressort également que les monoesters du saccharose ne sont pas du tout appropriés comme solubilisants pour une telle substance (voir page 2, lignes 70-73). Les produits obtenus sont indiqués par exemple pour une injection par voie intradermique mais ne sont pas aussi appropriés pour une injection par voie intra-veineuse (page 8, colonne 2, lignes 3-4). Les préparations liquides selon l'invention sont, de façon surprenante, appropriées pour une injection par voie intra-veineuse.

Le brevet britannique 2 126 588 décrit la

stabilisation de liquides injectables contenant le facteur de nécrose tumorale (FNT), à l'aide d'une grande variété de solubilisants non ioniques (esters et éthers). Dans les exemples on décrit de nombreux dérivés polyoxyéthyléniques, entre autres le monopalmitate de sorbitane et l'oléate de sorbitane. La plupart des solubilisants ne sont pas en eux-mêmes solubles dans l'eau et ne peuvent donc pas être administrés par voie intra-veineuse. En particulier, les esters de sorbitane ne répondent pas au critère de solubilité dans l'eau tel que défini dans la présente demande. Dans ce cas également il faut utiliser des co-solubilisants (voir page 3, lignes 16-22). Selon la présente l'invention, de tels excipients ne sont pas nécessaires.

Les esters d'acides gras avec le saccharose sont également mentionnés d'une manière générale dans la description (mais pas dans les exemples) et seulement les monoesters de l'acide palmitique et de l'acide stéarique de manière spécifique (page 4, ligne 11). Ces composés ne répondent pas aux exigences de la présente invention en matière de solubilité dans l'eau. Aucune suggestion n'est faite dans ce document d'utiliser des monoesters solubles dans l'eau pour améliorer la solubilité dans l'eau de polypeptides pharmacologiquement actifs.

Le brevet britannique 1 601 613 décrit des mélanges de solubilisants non ioniques, entre autres d'une manière générale les monoesters du saccharose (page 2, ligne 53) et spécifiquement le monopalmitate de saccharose (page 2, ligne 53), et de substances actives, par exemple des protéines ou l'insuline (page 2, ligne 24). Les solubilisants indiqués (le monopalmitate de saccharose n'est pas soluble dans l'eau) sont utilisés pour améliorer la résorption de sub-

stances actives qui sont mal résorbées après administration par voie orale. Ce document ne décrit aucune utilisation des esters comme solubilisants pour la préparation de solutions aqueuses, étant donné que les substances actives ont déjà une solubilité relativement bonne dans l'eau (voir page 1, lignes 17-21 et page 2, lignes 19-20). Les mélanges aqueux obtenus ne sont pas des solutions (voir page 1, lignes 33-39), mais des dispersions (voir page 2, ligne 3 et page 2, ligne 63, page 3, ligne 4) et sont indiqués pour une administration par voie rectale mais pas pour une administration par voie intra-veineuse.

La demande de brevet japonais 86 280 435 décrit la préparation de dispersions aqueuses de cyclosporines pour une administration par voie orale. Les monoesters qui sont utilisés ne sont pas en général des solubilisants solubles dans l'eau, comme le monopalmitate de saccharose, le monostéarate de saccharose ou un ester d'acide gras avec le sorbitane. Le monooléate de saccharose est également mentionné, mais le document ne mentionne pas que cet ester donne une solution limpide.

Dans l'un des exemples, on soumet aux ultrasons une dispersion de Ciclosporine et d'un monoester d'acide gras avec le saccharose, pour obtenir une préparation liquide pour une administration par voie orale. Il n'est fait aucune mention d'utiliser la dispersion obtenue pour une administration par voie intra-veineuse. Pour une dispersion contenant 0,35% de Ciclosporine dans l'eau (3,5 mg/ml), on utilise le monoester à une concentration de 0,2%. Selon la présente invention, on obtient des solutions à 0,35% en poids de Ciclosporine en utilisant une solution aqueuse à 2,3% de monolaurate de saccharose soluble dans l'eau.

L'invention concerne également des compositions, en particulier des compositions pharmaceutiques,

comprenant des combinaisons de monolaurate de saccharose ou de monolaurate de raffinose avec des polypeptides. De telles compositions peuvent inclure éventuellement des excipients pharmaceutiques, qui sont pratiquement insolubles dans l'eau. De tels excipients comprennent, par exemple, des dérivés du benzène, par exemple l'ester méthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque.

L'invention concerne également des solutions solides comprenant a) un composé pharmacologiquement actif, en particulier un composé pharmacologiquement actif pratiquement insoluble dans l'eau, dans b) lesdits monoesters solubles dans l'eau.

Les composés pharmacologiquement actifs pratiquement insolubles dans l'eau subissent généralement une perte de biodisponibilité lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Cela provient du fait qu'il ne se dissolvent pas assez rapidement dans le milieu aqueux du tractus gastro-intestinal et sont éliminés de l'organisme, en quantités importantes sous forme non dissoute.

Il est difficile de trouver des excipients solubles dans l'eau qui solubilisent les composés pharmacologiquement actifs dans des milieux aqueux pour donner des solutions qui demeurent stables à tous les stades de dilution sans former un précipité et qui sont en outre pharmacologiquement acceptables. On a cherché depuis longtemps à obtenir des formes galéniques liquides qui soient satisfaisantes d'un point de vue pharmaceutique et médical et qui contiennent en particulier des polypeptides pratiquement insolubles dans l'eau, spécialement des cyclopeptides tels que les cyclosporines. Les excipients utilisés dans les formes disponibles dans le commerce sont peu agréables au palais et présentent le risque d'un choc anaphylac-

tique. Des agents tensio-actifs contenant des unités d'éthylèneoxy ou ceux contenant des restes d'amine ou d'amide ne sont plus acceptables d'un point de vue pharmaceutique ou médical.

La Demanderesse a maintenant trouvé de façon surprenante que des monoesters solubles dans l'eau d'acides gras en C_6-C_{18} , saturés ou insaturés avec des polyols, spécialement des saccharides, sont particulièrement appropriés comme solubilisants, spécialement pour les composés pharmacologiquement actifs pratiquement insolubles dans l'eau. On a observé en outre que lesdits monoesters forment des solutions solides avec les composés pharmacologiquement actifs. Ces monoesters peuvent dissoudre suffisamment de composé actif. Par addition d'eau ou d'autres milieux aqueux, on obtient des solutions miscellaires aqueuses à partir desquelles la substance active est facilement biodisponible. La substance active est entièrement solubilisée dans la solution colloïdale.

L'invention concerne en particulier des solutions solides comprenant des polypeptides, en particulier des polypeptides pratiquement insolubles dans l'eau, dans des monoesters solubles dans l'eau d'acides gras en C_6-C_{18} , saturés ou insaturés avec des polyols, spécialement des saccharides. Les restes d'acide gras dans lesdits esters peuvent être substitués, par exemple par des groupes hydroxy.

Il n'est pas nécessaire d'incorporer dans les solutions solides de l'invention des substances ou des co-solubilisants hydrotropes. Les solubilisants utilisés ne contiennent pas d'unités éthylèneoxy, ou des restes d'amine ou d'amide qui ne sont pas acceptables d'un point de vue pharmaceutique ou médical.

Selon l'invention, on obtient des solutions solides dans lesquelles le composé pharmacologiquement

actif, par exemple le composé pharmacologiquement actif pratiquement insoluble dans l'eau, par exemple un polypeptide, tel qu'une cyclosporine (c'est-à-dire la phase dissoute ou dispersée) se trouve entièrement ou pratiquement entièrement réparti à l'état moléculaire, ou dans lesquelles l'ester soluble dans l'eau de l'acide gras (c'est-à-dire le solvant ou la phase continue) et le composé pharmacologiquement actif insoluble dans l'eau sont chacun entièrement ou pratiquement entièrement à l'état amorphe, comme il ressort de l'analyse de la structure aux rayons X. On préfère les solutions solides répondant aux critères indiqués ci-dessus.

Les esters solubles dans l'eau d'acides gras utilisés dans les compositions de l'invention sont eux-mêmes pharmacologiquement acceptables.

Les esters d'acides gras préférés de l'invention sont les monoesters de disaccharides, comme le maltose ou spécialement le saccharose, ainsi que les monoesters de trisaccharides, comme le raffinose. Les saccharides préférés sont ceux contenant des unités de glucose, de fructose et/ou de galactose.

Les esters d'acides gras de l'invention sont de préférence les esters de l'acide caproïque, de l'acide caprylique, de l'acide caprique, de l'acide laurique, de l'acide myristique, de l'acide palmitique, de l'acide oléique, de l'acide ricinoléique ou de l'acide 12-hydroxystéarique.

Dans les esters d'acide gras de l'invention la lipophilie du reste acide est, par le choix de sa longueur, en équilibre avec l'hydrophilie du reste polyol, par exemple du reste saccharide. Les restes d'acides en C_6-C_{14} sont liés de préférence à des disaccharides et les restes d'acides en C_8-C_{18} sont liés de préférence à des trisaccharides.

En général la valeur HLB de l'ester de

l'acide gras est de préférence d'au moins 10. Les esters d'acides gras appropriés sont en particulier le monocaproate de saccharose, le monolaurate de saccharose, le monomyristate de saccharose, le monoooléate de saccharose, le monoricinoléate de saccharose, le monocaproate de raffinose, le monolaurate de raffinose, le mono-myristate de raffinose, le monopalmitate de raffinose et le monoooléate de raffinose. Le monolaurate de saccharose et le monolaurate de raffinose sont spécialement préférés.

La teneur en monoester des esters d'acides gras de l'invention est de préférence d'au moins 80%, plus préférablement d'au moins 90% en poids, c'est-à-dire que lesdits esters d'acides gras contiennent de préférence moins de 20%, plus préférablement moins de 10% d'impuretés de diesters ou de polyesters. Les esters peuvent être préparés selon les méthodes connues, par exemple comme décrit dans Journal of the Society of Cosmetic Chemists (1956) 7, pages 249-255 et sont purifiés de préférence par chromatographie sur colonne afin d'obtenir une teneur maximale en monoester.

Les composés pharmacologiquement actifs contenus dans les solutions solides de l'invention sont solubles dans l'eau ou, de préférence, pratiquement insolubles dans l'eau, comme la Proquazone (ou 1-iso-propyl-7-méthyl-4-phényl-2(1H)-quinazolinone) qui a une solubilité dans l'eau inférieure à 0,1 g/100 ml, les dérivés de la xanthine, par exemple la théophylline, les composés tricycliques, par exemple les anti-dépresseurs tricycliques ou par exemple le ketotifen, les dérivés de l'azulène, par exemple le guajazulène, ou les stéroïdes, par exemple la Prednisone.

L'invention concerne également les solutions solides comprenant des composés pharmacologiquement

actifs solubles dans l'eau, étant donné que leur biodisponibilité est améliorée.

Les composés pharmacologiquement actifs préférés dans les mélanges ainsi que dans les solutions solides de l'invention sont les polypeptides, spécialement les polypeptides pratiquement insolubles dans l'eau ayant un poids moléculaire compris entre 500 et 10 000, par exemple entre 500 et 1 500.

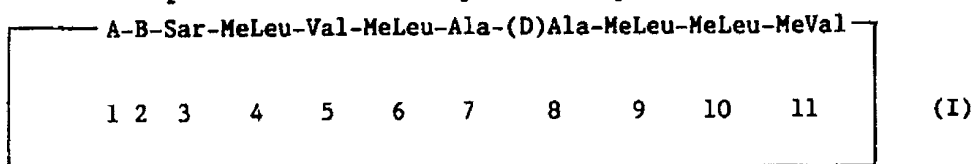
Les cyclopeptides, par exemple les cyclosporines, appartiennent à cette classe de composés, en particulier la Ciclosporine, qui a une solubilité dans l'eau inférieure à 0,004 g/100 ml.

Les cyclosporines comprennent une classe d'undécapeptides poly-N-méthylés cycliques de structure distincte, qui possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, en particulier une activité immunosuppressive, anti-inflammatoire et anti-parasitaire, en particulier anti-protozoaire. La première des cyclosporines à avoir été isolée est la Ciclosporine, également connue comme Cyclosporine A, dont la préparation et les propriétés sont décrites par exemple dans le brevet américain n° 4 117 118.

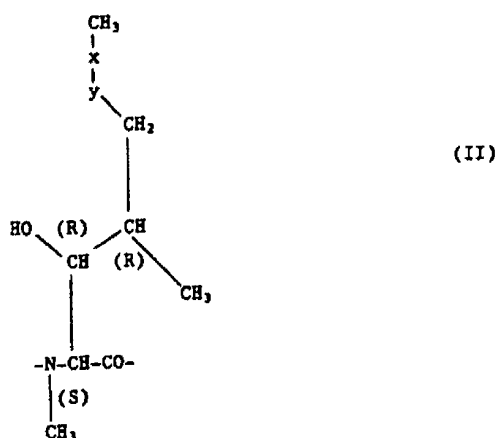
Depuis la découverte de la Ciclosporine, on a isolé et identifié un grand nombre de cyclosporines naturelles et on a préparé plusieurs autres cyclosporines non naturelles par voie synthétique ou semi-synthétique ou par application de techniques de culture modifiées. La classe des cyclosporines est donc constituée à présent d'une grande variété de composés et comprend par exemple les cyclosporines d'origine naturelle par exemple la (Thr²)-, (Val²)- et (Nva²)-Ciclosporine (également connues respectivement comme cyclosporines C, D et G), ainsi que leurs dérivés semi-synthétiques tels que leurs dérivés dihydro (par exemple comme décrit dans les brevets américains

n° 4 108 985, 4 210 581 et 4 220 641), par exemple la (Dihydro-MeBmt¹)-(Val²)-Ciclosporine (également connue comme dihydrocyclosporine D), et d'autres cyclosporines naturelles et synthétiques telles que celles décrites dans la demande de brevet européen n° 0 058 134, par exemple la [D-Ser⁸]-Ciclosporine, dans la demande de brevet britannique n° 2 115 936 A, par exemple la [O-Acétyle-(D)-Ser⁸]-Ciclosporine, et dans la demande de brevet européen n° 86810112.2, par exemple la [Val]²-[(D)Méthylthio-Ser]³- et la [Dihydro-MeBmt]¹-[Val]²-[(D)Méthylthio-Sar]³-Ciclosporine.

Selon la nomenclature adoptée à présent pour les cyclosporines, ces composés sont définis ci-après par référence à la structure de la Ciclosporine (c'est-à-dire de la Cyclosporine A). Selon cette nomenclature, on indique en premier les restes de la molécule qui diffèrent de ceux présents dans la Ciclosporine et on accole le terme "Ciclosporine" pour caractérier les autres restes qui sont identiques à ceux présents dans la Ciclosporine. La Ciclosporine répond à la formule I



dans laquelle A signifie le reste [N-méthyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-méthyl-(L)-thréonyle] de formule II

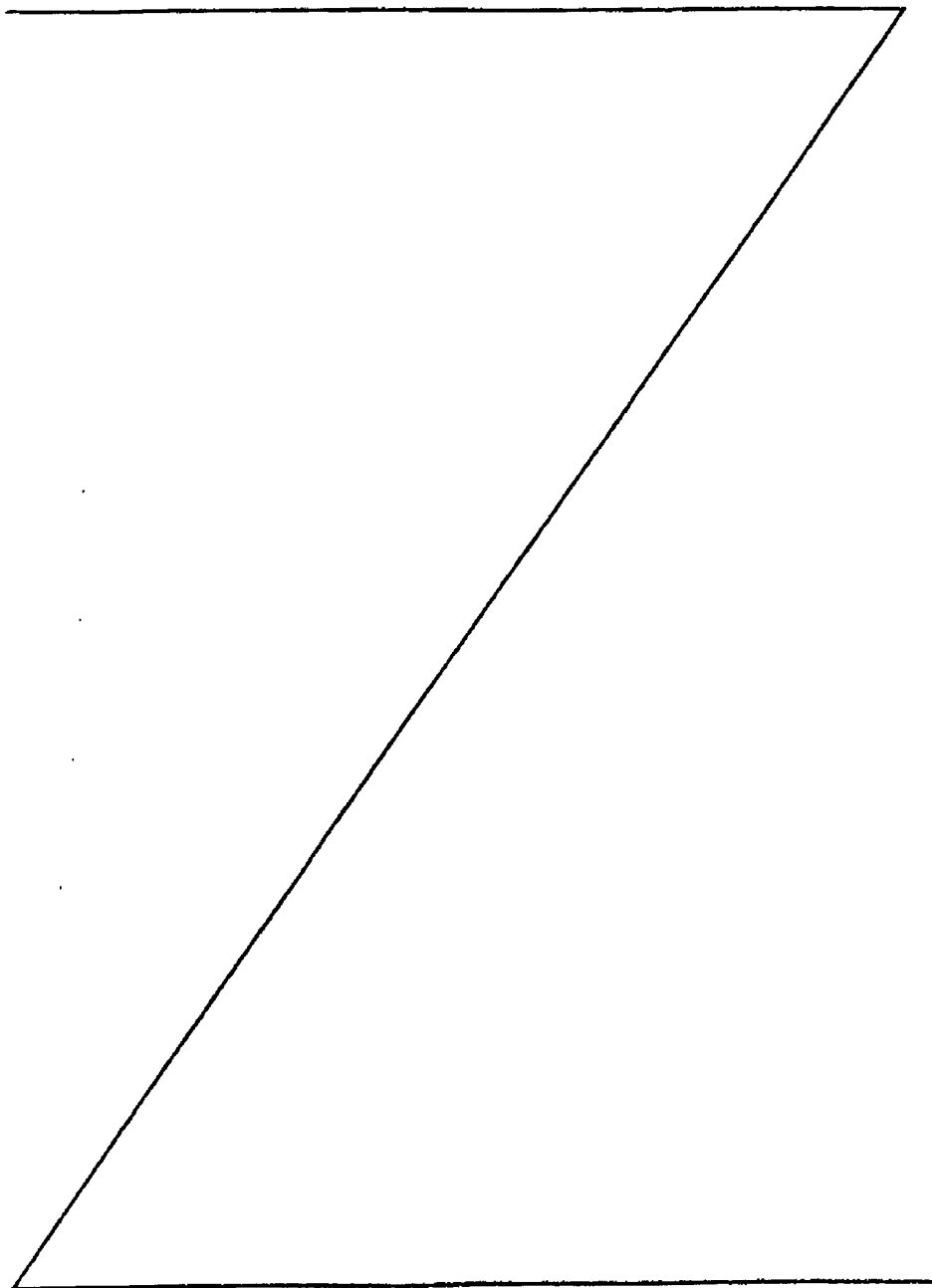


dans laquelle -x-y- signifie -CH=CH- (trans), ce reste portant l'abréviation -MeBmt-, et B signifie le reste de l'acide α -aminobutyrique (- α Abu-). La (Thr²)-Ciclosporine (ciclosporine C) est donc le composé de formule I, dans laquelle A a la signification indiquée plus haut et B signifie -Thr-, et la (Dihydro-MeBmt¹)-(Val²)-Ciclosporine (dihydro-ciclosporine D) est le composé de formule I, dans laquelle A signifie le reste -dihydro-MeBmt- de formule II (ci-dessus) dans laquelle x-y- signifie -CH₂-CH₂-, et B signifie -Val-.

Comme composé principal de la classe, la Ciclosporine a reçu jusqu'à présent le plus d'attention. Le domaine principal d'investigation clinique pour la Ciclosporine a été en tant qu'agent immunosuppresseur, en particulier en rapport avec son utilisation chez les receveurs de greffes d'organes, par exemple de greffes du coeur, des poumons, de coeur-poumon, du foie, des reins, du pancréas, de la moëlle osseuse, de la peau et de la cornée, et en particulier des greffes d'organes allogènes. Dans ce secteur, la Ciclosporine a remporté d'importants succès et a acquis une excellente réputation; elle est à présent disponible dans le commerce et est largement utilisée en milieu hospitalier.

Dans le même temps, on a recherché de façon intensive des possibilités d'application de la Ciclosporine à diverses maladies auto-immunes et aux états inflammatoires, en particulier aux états inflammatoires ayant une étiologie comprenant une composante auto-immune, comme l'arthrite (par exemple la polyarthrite rhumatoïde, la polyarthrite chronique évolutive et l'arthrite déformante) et les maladies rhumatismales, et des rapports relatifs aux résultats de ces essais effectués in vitro, sur des animaux d'essais et en

clinique sont largement répandus dans la littérature. Comme maladies auto-immunes pour lesquelles on a proposé ou utilisé la Ciclosporine, on peut citer les troubles hématologiques auto-immuns (y compris par



exemple l'anémie hémolytique, l'anémie aplastique, l'anémie de globules rouges purs et la thrombocytopénie idiopathique), le lupus érythémateux systémique, la polychondrite, la sclérodermie, la granulomatose de Wegener, la dermatomyosite, l'hépatite active chronique, la myasthénie gravis, le psoriasis, la maladie de Steven-Johnson, la sprue idiopathique, l'inflammation intestinale auto-immune (y compris par exemple la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn), l'ophtalmopathie endocrine, la maladie de Graves, la sarcoïdose, la sclérose en plaques, la cirrhose du foie primaire, le diabète juvénile primaire (diabète sucré de type I), l'uvéite (antérieure et postérieure), les conjonctivites, la fibrose pulmonaire interstitielle, l'arthrite psoriasique et la glomérulonéphrite (avec ou sans syndrome néphrotique, par exemple comprenant le syndrome néphrotique idiopathique ou la néphropathie à faibles changements).

Comme autre secteur de recherche on peut citer les possibilités d'utilisation de la Ciclosporine comme agent anti-parasitaire, en particulier comme agent anti-protozoaire, notamment pour l'utilisation éventuelle dans le traitement de la malaria, de la coccidioïdomycose et de la schistosomiase.

D'autres cyclosporines font preuve d'une activité pharmacologique équivalente à celle de la Ciclosporine et dans la littérature on trouve diverses propositions d'application de ces cyclosporines pour les indications mentionnées ci-dessus.

La posologie de la Ciclosporine (disponible dans le commerce sous la marque SANDIMMUN) varie considérablement d'un sujet à l'autre et en fonction des conditions à traiter, ainsi qu'au cours du traitement et de l'utilisation d'une thérapie concomitante. En général, la dose est contrôlée par chromatographie en

phase liquide HPLC, par RIA (méthode radio-immunologique de dosage) ou par analyse équivalente des taux sanguins et ajustée pour chaque patient afin de maintenir les taux plasmatiques désirés. En général, au début du traitement la dose administrée par voie orale est comprise entre 10 ou 15 à 20 mg/kg par jour, et est réduite à 3/5 - 10 mg/kg par jour. Pour une perfusion par voie intra-veineuse, la dose quotidienne est d'environ 3-5 mg/kg en début de traitement et est réduite à environ 2-3 mg/kg par jour pendant le traitement d'entretien (lorsque des perfusions sont nécessaires, par exemple dans le cas de crises de rejet).

Les solutions solides de l'invention contiennent de préférence au moins 7%, en particulier au moins 10% en poids de composé pharmacologiquement actif, en particulier de composé pharmacologiquement actif pratiquement insoluble dans l'eau.

Les solutions solides de l'invention contenant une cyclosporine comme substance active contiennent de préférence jusqu'à 30% en poids de cyclosporine par rapport au poids total de l'ester plus la cyclosporine. La concentration inférieure est uniquement fonction du traitement à appliquer mais ne doit pas être inférieure à 1% en poids.

Les solutions solides comprenant une cyclosporine dans du monolaurate de saccharose ou dans du monolaurate de raffinose sont préférées. Dans le premier cas, on préfère les solutions solides de monoester pur contenant jusqu'à 16% d'une cyclosporine, et dans le second cas on préfère les solutions solides de monoester pur contenant jusqu'à 13,5% de cyclosporine, étant donné qu'elles peuvent être diluées avec de l'eau sans former un précipité de cyclosporine. En général, on préfère utiliser une concentration aussi élevée que possible.

Les solutions solides de l'invention peuvent être utilisées comme compositions pharmaceutiques ou comme composants de ces compositions. Selon un autre aspect, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant une solution solide telle que décrite dans la présente description.

De telles compositions pharmaceutiques comprennent les formes appropriées pour une administration directe, par exemple les doses unitaires pour une administration par voie orale, par exemple les comprimés, les gélules etc... comprenant ou contenant une solution solide selon l'invention. De telles compositions peuvent être préparées selon les techniques habituelles, par exemple par façonnage approprié de la solution solide ou par broyage de la solution solide et mélange des particules obtenues, par exemple sous forme de fines particules, éventuellement avec d'autres ingrédients, par exemple des charges, des véhicules, des diluants et autres pour la préparation de comprimés ou pour remplir des gélules.

Les solutions solides de l'invention peuvent également être utilisées pour la préparation d'autres formes solides habituelles, par exemple les formes destinées à une administration par voie orale telles que les granules et les granulés, les formes destinées à une administration par voie topique telles que les crèmes, les gels, les pommades et autres, par exemple pour une application sur la peau ou dans l'oeil, et les formes destinées à une administration par voie rectale telles que les suppositoires.

Les doses unitaires pour une administration par voie orale à base d'une cyclosporine comme substance active, par exemple la Ciclosporine, contiennent entre 20 et 250 mg, de préférence entre 25 et 100 mg, par exemple environ 50 mg de cyclosporine par dose

unitaire. Le rapport pondéral approprié de l'ester soluble dans l'eau à la cyclosporine dans de telles compositions est de 10:0,5 à 10:3,0, spécialement de 10:1,0 à 10:2,0, par exemple d'environ 10:1,2 à 10: 1,6 parties en poids.

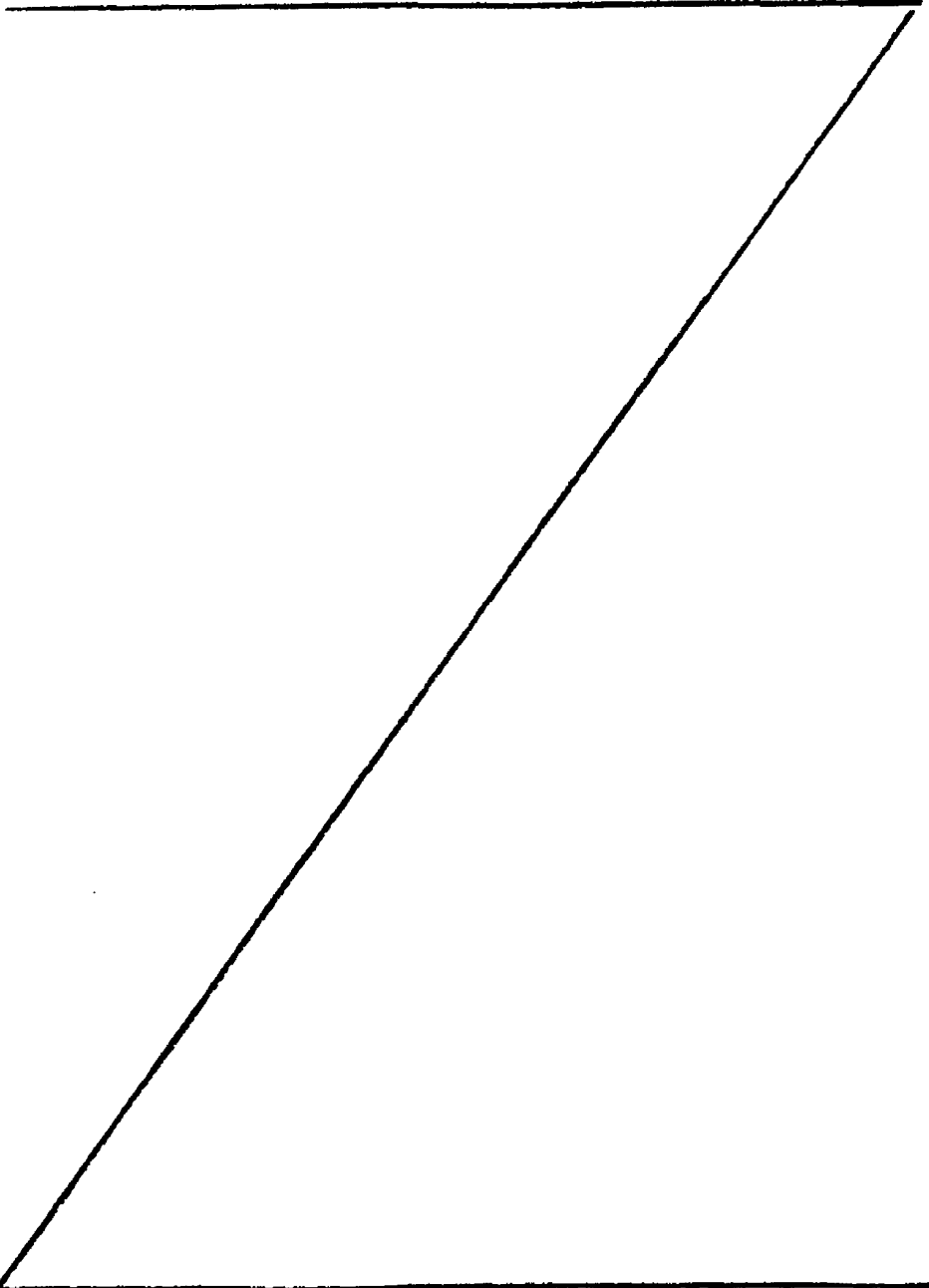
De telles compositions pharmaceutiques comprennent également les formes dosées destinées à la dilution dans des milieux aqueux avant l'administration, par exemple les concentrés pour perfusion, comprenant lesdites solutions solides, à dissoudre dans un milieu pour perfusion aqueux approprié, tel qu'une solution saline physiologique, pour une administration par voie intra-veineuse, ainsi que les préparations destinées à une dilution en milieux aqueux avant l'ingestion, par exemple les préparations buvables et autres... Pour faciliter la dissolution, de telles compositions contiennent de préférence la solution solide sous forme de particules, spécialement sous forme de fines particules, éventuellement en association avec d'autres excipients ou additifs. Lorsque de telles compositions comprennent une cyclosporine comme substance active, le rapport de l'ester à la cyclosporine sera tel que décrit plus haut concernant les doses unitaires administrables par voie orale.

Les compositions de ce type sont présentées dans un récipient approprié, par exemple dans des ampoules, des flacons etc...

Les solutions solides de l'invention sont facilement solubles en milieux aqueux pour donner des solutions liquides qui peuvent être diluées à n'importe quelle concentration désirée sans former de trouble ou de précipité. A des concentrations élevées on observe une augmentation de la viscosité. Lors d'une autre dilution, il se forme des solutions miscellaires limpides. De telles solutions sont également nouvelles et font partie de l'invention.

L'invention concerne plus particulièrement

une solution obtenue par dissolution d'une solution solide selon l'invention dans un milieu aqueux ou dans un solvant miscible dans l'eau, ainsi qu'une solution comprenant un polypeptide pharmacologiquement actif



pratiquement insoluble dans l'eau et un monoester soluble dans l'eau d'un acide gras en C_6-C_{18} saturé ou non saturé avec un polyol (comme solubilisant pour ledit peptide) dans un milieu aqueux ou dans un solvant miscible dans l'eau.

Lorsqu'une telle solution liquide est préparée par mélange simultané des trois composants, le monoester, la substance active et l'eau, une solution liquide de la substance active, spécialement à une concentration élevée, n'est possible qu'après agitation vigoureuse. C'est pourquoi la méthode la plus simple consiste à préparer en premier la solution solide de la substance active dans le monoester, ce qui permet ensuite de la diluer facilement dans de l'eau. Le brevet britannique 1 134 878 décrit la dissolution d'une substance active dans un monoester liquéfié et ensuite la dilution avec de l'eau du mélange obtenu, après traitement intermédiaire éventuel avec de l'éthanol chaud (page 3, lignes 22 à 32 et page 6, lignes 34 à 39). Toutefois, ce document ne mentionne pas un refroidissement intermédiaire et qu'une solution solide puisse se former.

Les solutions liquides de l'invention sont limpides ou essentiellement limpides. Le composé pharmacologiquement actif, par exemple le peptide pratiquement insoluble dans l'eau, est de préférence présent entièrement ou essentiellement entièrement sous forme d'une solution vraie. Les solutions de l'invention sont exemptes ou essentiellement exemptes de composant pharmacologiquement actif sous forme colloïdale, sous forme de molécules associées ou sous forme de particules. Elles sont exemptes ou essentiellement exemptes d'opacité ou de trouble, comme il ressort de l'absence de précipité ou de dépôt après ultracentrifugation.

Les solutions liquides selon l'invention, obtenues par dissolution en milieux aqueux des solutions solides, peuvent naturellement comprendre ou être présentes avec d'autres composants que l'eau. Elles peuvent par exemple également contenir des composants miscibles dans l'eau. De telles solutions liquides comprennent également des solutions telles que définies dans lesquelles d'autres composants insolubles dans l'eau, par exemple des composants colloïdaux, sont présents, par exemple sous forme dispersée, par exemple des agents aromatisants etc... dans le cas de solutions destinées à l'administration par voie orale. Les solutions liquides de l'invention destinées à une administration par voie intraveineuse, contiennent de préférence la substance active et le monoester d'acide gras dans un milieu aqueux approprié pour une administration par voie intra-veineuse, comme une solution saline physiologique isotonique, et sont totalement ou pratiquement totalement exemptes d'additifs insolubles dans l'eau. Les solutions liquides de l'invention peuvent également être utilisées comme compositions ophtalmiques ou comme composants de telles compositions, par exemple sous forme de gouttes.

L'invention concerne donc une composition pharmaceutique comprenant une solution solide dissoute dans un milieu aqueux, telle que décrite dans la présente demande. Une telle composition peut être utilisée par exemple pour une administration par voie intra-veineuse, par voie orale ou par voie oculaire.

L'invention concerne également l'utilisation des solutions solides et de leurs solutions liquides pour l'administration par voie orale, linguale, oculaire, cutanée, intra-dermique, sous-cutanée, vaginale ou rectale. Les solutions liquides peuvent également être administrées par voie parentérale.

Les solutions solides de Ciclosporine selon l'invention et les solutions aqueuses qui en dérivent peuvent être utilisées en remplacement des concentrés connus de Ciclosporine destinés à la perfusion par voie intra-veineuse, contenant de l'alcool et du Cremophor R, une huile de ricin polyoxyéthylée, ou des solutions connues destinées à l'administration par voie orale dans l'huile d'olive.

Dans des essais, on a comparé les solutions aqueuses de l'invention contenant de la Ciclosporine et du monolaurate de saccharose ou de raffinose avec le concentré pour perfusion de Ciclosporine contenant du Cremophor R EL, en injectant ces solutions par voie intra-veineuse à des chiens. Dans ces essais, on n'a constaté aucune différence dans les concentrations plasmatiques de Ciclosporine. Ceci signifie que la répartition de la substance active dans l'organisme est la même. Les courbes de la figure 1 représentent la concentration en ng/ml en fonction du temps t en heures, la courbe 1 représentant la solution de monolaurate de saccharose, la courbe 2 la solution de monolaurate de raffinose et la courbe 3 la solution du commerce.

Dans un autre essai, on a comparé la solution de Ciclosporine contenant du monolaurate de saccharose avec la solution du commerce dans l'huile d'olive en administrant ces solutions par voie orale à des rats. On a constaté une amélioration de 26% de la biodisponibilité de la solution de l'invention.

L'invention concerne également les solutions solides a) d'un composé pharmacologiquement actif soluble dans l'eau dans b) un monoester selon l'invention, attendu qu'une amélioration de la biodisponibilité est également obtenue avec ce type de substance active.

La préparation des solutions solides est

effectuée de préférence en dissolvant la substance active et l'ester du saccharide ensemble dans un solvant liquide et en volatilisant le solvant du mélange obtenu. La volatilisation peut être effectuée par évaporation ou par lyophilisation. Comme solvant volatil on utilise de l'eau ou de préférence de l'éthanol. Lorsqu'on utilise de l'eau, la volatilisation est effectuée de préférence par lyophilisation. L'invention concerne également un procédé de préparation d'une solution solide, comprenant la dissolution de la substance active et du monoester dans un solvant volatil, l'élimination du solvant et la récupération de la solution solide obtenue.

L'invention concerne également un procédé comprenant la fusion du monoester par chauffage, la dissolution du composé actif dans la masse fondue, la solidification de la masse par refroidissement et la récupération de la solution solide obtenue. On peut ajouter d'autres excipients pharmaceutiques à la solution solide, par exemple pour la lubrifier, pour l'épaissir ou pour la colorer. On peut également incorporer à la solution solide des excipients qui sont pratiquement insolubles dans l'eau et qui sont solubilisés sous l'influence du monoester.

Il est possible, spécialement lorsque la solution solide est obtenue selon le procédé décrit en premier, d'effectuer un traitement anti-microbien avant que la solution solide ne soit formée et versée dans des ampoules. Le traitement anti-microbien peut être facilement intégré au procédé de préparation lorsque la solution solide est formée selon le procédé décrit en second, en augmentant la température de liquéfaction.

Les rapports pondéraux de la quantité de composé actif à la quantité de monoester peuvent varier jusqu'à la capacité maximale de solubilisation du

monoester.

Le laurate de saccharose est un excipient très répandu dans l'industrie alimentaire et est facilement biodégradable. La capacité de solubilisation du monoester (ayant une teneur en monoester supérieure à 80%) pour la Ciclosporine dans des solutions aqueuses à la température ambiante et à des concentrations différentes du monoester sont comme suit:

TABLEAU I

Concentration en monolaurate de saccharose dans l'eau, contenant 0,9% en poids de NaCl	Capacité de solubilisation pour la Ciclosporine en mg/ml à la température ambiante
--	--

1	%	1,5	mg/ml
3,5		5,5	
5		8,0	
6,5		10,0	
8		13,0	
10		16,0	
20		35,0	

La figure 2 annexée représente la capacité de solubilisation en mg/ml en fonction de la concentration en monoester en % en poids; la courbe présente un taux constant. La solution solide de Ciclosporine peut ainsi être diluée avec la solution de chlorure de sodium dans n'importe quel rapport désiré, sans provoquer une destabilisation et une précipitation de la substance active ou sans que la solution devienne opalescente.

Le tableau 1 montre qu'on peut obtenir une concentration maximale de la solution aqueuse de Ciclosporine lorsque le rapport pondéral du monoester à la Ciclosporine est de 100:16.

L'invention concerne également une solution

solide ou une solution liquide obtenue par dissolution de la solution solide dans un milieu aqueux, telles que définies plus haut, pour l'utilisation en thérapeutique comme médicament.

L'invention concerne également les solutions solides et les solutions liquides obtenues par dissolution de solutions solides dans un milieu aqueux, lesdites solutions comprenant une cyclosporine comme substance active, pour l'utilisation en thérapeutique comme immunosuppresseurs, pour le traitement de conditions inflammatoires ou pour le traitement de maladies parasitaires, par exemple pour une utilisation dans le traitement de l'une quelconque des maladies ou conditions décrites plus haut en rapport avec les cyclosporines, par exemple la Cyclosporine.

On notera que tous les composants des solutions solides et de leurs solutions liquides en milieux aqueux pour l'utilisation indiquée plus haut, sont pharmaceutiquement acceptables, par exemple pour une administration par voie intra-veineuse.

L'invention concerne également l'utilisation des monoesters solubles dans l'eau d'acides gras en C_6-C_{18} avec des polyols, pour la préparation d'une composition pharmaceutique sous forme d'une solution solide ou sous forme d'une solution liquide obtenue par dissolution de la solution solide dans un milieu aqueux, d'un composé pharmacologiquement actif insoluble dans l'eau, en particulier un polypeptide, tel qu'une cyclosporine.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont indiquées en degrés Celsius.

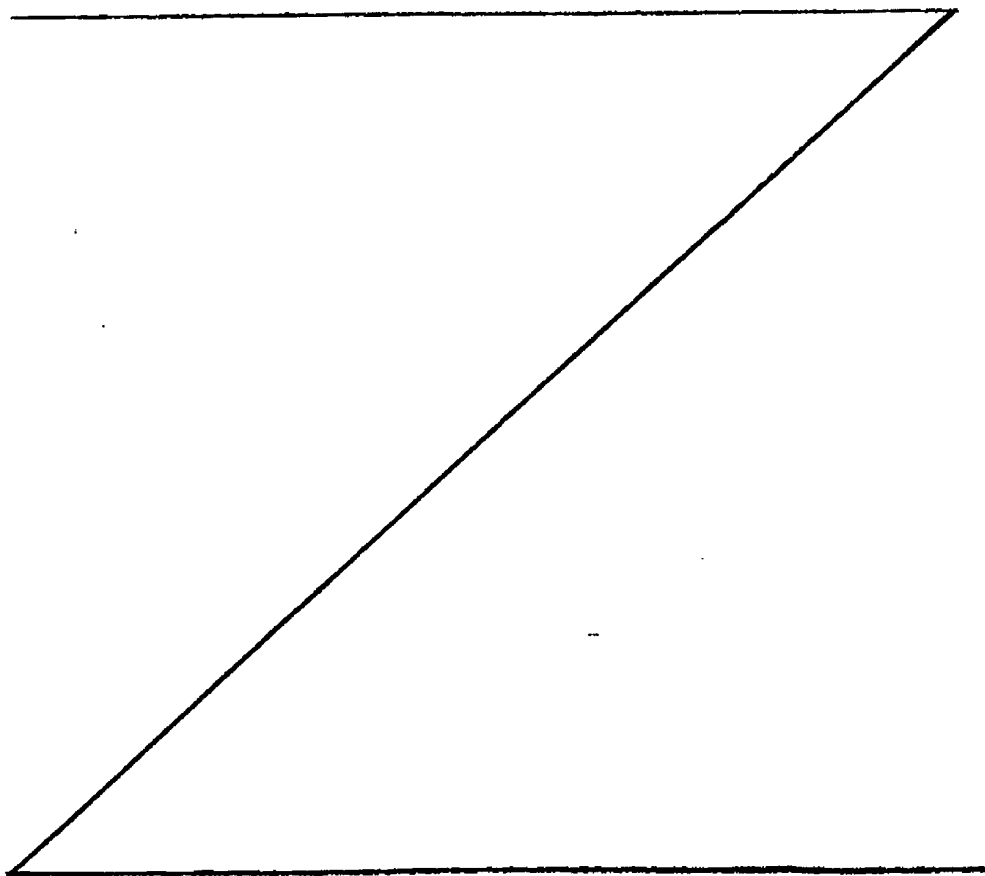
A) Préparation des solutions solides et leur utilisation

Exemple 1

Un monolaurate de saccharose approprié, ayant une teneur en monoester supérieure à 80%, est le

produit disponible dans le commerce, sous la dénomination L-1695 (Mitsubishi-Kasei Food Corporation, Tokyo 104, Japon). Ce produit a une valeur HLB d'au moins 12,3. La pureté du reste lauryle de l'ester est d'environ 95%. Le point de fusion est d'environ 35°, et la température de décomposition est d'environ 235°. La tension de surface d'une solution aqueuse contenant une quantité de 0,1% en poids de monoester est d'environ 72,0 dyn/cm à 25°.

On dissout 1000 mg de ce monolaurate de saccharose et 160 mg de Ciclosporine dans 20 ml d'éthanol et on évapore le solvant dans un évaporateur rotatif, ce qui donne la solution solide désirée. On pulvérise le résidu dans un mortier sous des conditions



anhydres, étant donné que le monoester est hygroscopique.

Exemple 2

On mélange 1000 mg du monolaurate de saccharose de l'exemple 1 avec 160 mg de Ciclosporine et on chauffe le mélange à 150° sous agitation. On refroidit à la température ambiante la solution limpide obtenue pour obtenir la solution solide désirée et on procède ensuite comme décrit à l'exemple 1.

Exemple 3

a) On dissout dans 20 ml d'éthanol à 100% 1000 mg du monolaurate de saccharose utilisé à l'exemple 1 et 30 mg de Proquazone (Biarison[®]) et on évapore entièrement le solvant dans un évaporateur rotatif, ce qui donne la solution solide désirée. Dans un mortier, on réduit le résidu en une poudre fine et on la mélange avec 10 mg de stéarate de magnésium servant de lubrifiant.

b) On obtient une solution solide similaire en remplaçant la Proquazone par 30 mg de Progestérone.

Exemple 4

On obtient les solutions solides suivantes en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1.

SOLUTION SOLIDE	TENEUR EN CICLOSPORINE	TENEUR EN MONOESTER DE SACCHAROSE *
A	120 mg	1000 mg de monocaproate de saccharose
B	130 mg	1000 mg de monomy- ristate de saccharose
C	250 mg	1500 mg de monooléate de saccharose

* la teneur en monoester de tous les esters indiqués est supérieure à 80%.

Les solutions solides obtenues sont totalement solubles dans l'eau.

Exemple 5

En utilisant la méthode par évaporation on prépare des solutions solides contenant de la Ciclosporine respectivement dans 1000 mg de monolaurate de raffinose et dans 1000 mg de monooléate de raffinose (teneur en monoester supérieure à 80%). Dans le monolaurate de raffinose, on peut dissoudre 135 mg de Ciclosporine et dans le monooléate de raffinose, on peut dissoudre 200 mg de Ciclosporine. Les solutions solides obtenues sont totalement solubles dans l'eau.

Exemple 6

On dissout 2000 mg de monolaurate de saccharose (teneur en monoester supérieure à 80%) et 320 mg de Ciclosporine dans 50 ml d'une solution aqueuse contenant 10% en poids d'éthanol et on verse la solution miscellaire liquide dans des ampoules destinées à l'injection et on la lyophilise sous des conditions stériles. Le contenu de l'ampoule, c'est-à-dire la solution solide obtenue, peut être dissout en l'espace de 30 secondes par agitation dans une solution aqueuse contenant 0,9% de NaCl, ce qui donne une solution limpide.

Exemple 7

On mélange 362 mg d'une solution solide préparée selon le procédé décrit à l'exemple 1 avec 375 mg d'acide citrique anhydre et 150 mg de bicarbonate de sodium et on comprime le mélange. Le comprimé effervescent ainsi obtenu contient 50 mg de Ciclosporine et se dissout en 2,5 minutes dans l'eau sans laisser de résidu. La solution obtenue peut être ad-

ministrée par voie orale pour un traitement efficace à la Ciclosporine, par exemple par administration d'une ou plusieurs de ces doses, par exemple 2 à 4 fois par jour.

Exemple 8

On mélange sous agitation 181,25 mg d'une solution solide préparée selon le procédé décrit à l'exemple 1, contenant 25 mg de Ciclosporine, avec 198,75 mg d'une paraffine visqueuse liquide et on remplit des capsules de gélatine dure. La vitesse de libération de la Ciclosporine à partir de la dose unitaire administrable par voie orale ainsi obtenue, a été mesurée dans l'eau à 37°:

temps (min.)	% en poids de Ciclosporine dissoute Valeur moyenne (n=3)	Déviati on standard
5	3	2,2
10	14	3,5
15	29	6,8
30	65	7,0
60	98	0,6
120	98	0,6
180	98	0,6

Exemple 9

Selon la méthode par évaporation, on prépare une solution solide à partir de 1000 mg de monolaurate de saccharose (teneur en monoester supérieure à 80%) et de 30 mg de Proquazone (Biarison[®]). La poudre est moulée en suppositoires avec 1,0 g de Adeps solidus Ph. Eur., ce qui réduit l'hygroscopie.

B) Préparation d'une solution miscellaire liquide et son utilisation

Pour l'utilisation de la solution solide en thérapeutique humaine, on la transforme de préférence en une solution miscellaire liquide (aqueuse), dont on utilise en général une dose correspondant à une quantité de 40 à 2000 mg de Ciclosporine pour l'administration par voie orale ou par voie intra-veineuse. Pour l'administration par voie orale, on utilise la dose supérieure et pour l'administration par voie intra-veineuse on utilise la dose inférieure.

Exemple 10

On solubilise 16 mg de Ciclosporine dans 1 ml d'une solution isotonique aqueuse constituée de 10% en poids de monolaurate de saccharose (teneur en monoester supérieure à 80%). On utilise la solution pour le traitement du Psoriasis par injection dans la lésion.

Exemple 11

On dissout 1000 mg de monolaurate de saccharose (teneur en monoester supérieure à 80% en poids) et 160 mg de Ciclosporine dans un mélange liquide de 16 ml de 1,2-propylèneglycol et 91 ml d'eau distillée. On stérilise le mélange par filtration et on le verse dans des ampoules destinées à l'injection. La dose de 1,5 mg de Ciclosporine par ml de cette solution correspond à la dose moyenne et à une dilution à un rapport de 1:33 du concentré normal pour perfusion de Ciclosporine contenant 50 mg/ml.

Exemple 12

Avec du monolaurate de saccharose ayant une teneur en monoester supérieure à 80% on prépare des solutions limpides d'ester méthylique de l'acide p-hydroxy-benzoïque comme excipient pratiquement insoluble dans l'eau, de Proquazone (Biarison[®]) et de Progestérone comme composés pratiquement insolubles dans l'eau et pharmacologiquement actifs. Une solution aqueuse (à 10% en poids de monoester) permet de solubiliser 8 mg d'ester méthylique de l'acide p-hydroxyben-

zoïque, 3 mg de Proquazone et 3 mg de Progestérone par ml. Les solutions obtenues sont stables pendant une longue période de temps à la température ambiante. On obtient une solution solide en éliminant l'eau par lyophilisation.

REVENDECATIONS

1. L'utilisation de monoesters solubles dans l'eau, d'acides gras en C_6-C_{18} , saturés ou non saturés avec des polyols, comme solubilisants de polypeptides, pratiquement insolubles dans l'eau et pharmacologiquement actifs, dans des solutions limpides à administrer par voie intraveineuse, en milieu aqueux ou dans des solvants miscibles dans l'eau.

2. Un mélange d'un monoester, soluble dans l'eau d'un acide gras en C_6-C_{18} , saturé ou non saturé avec un polyol, et d'un polypeptide pratiquement insoluble dans l'eau et pharmacologiquement actif, caractérisé en ce qu'il comprend le monolaurate de saccharose ou le monolaurate de raffinose comme monoester.

3. Un mélange selon la revendication 2, caractérisé en ce que le polypeptide est une cyclosporine.

4. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend le monolaurate de saccharose ou le monolaurate de raffinose et un polypeptide pratiquement insoluble dans l'eau et pharmacologiquement actif et éventuellement un excipient pratiquement insoluble dans l'eau.

5. Une solution solide, caractérisée en ce qu'elle comprend a) un composé pharmacologiquement actif, dans b) un monoester soluble dans l'eau, d'un acide gras en C_6-C_{18} , saturé ou non saturé avec un polyol.

6. Une solution solide selon la revendication 5, caractérisée en ce que b) est un monoester soluble dans l'eau d'un acide gras en C_6-C_{18} , saturé ou non saturé avec un saccharide.

7. Une solution solide selon la revendication 6, caractérisée en ce que b) est un monoester du saccharose ou un monoester du raffinose.

8. Une solution solide selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée en ce que b) est un monoester de l'acide caproïque, de l'acide caprylique, de l'acide caprique, de l'acide laurique, de l'acide myristique, de l'acide palmitique, de l'acide oléique, de l'acide ricinoléique ou de l'acide 12-hydroxystéarique.

9. Une solution solide selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce que b) est un monoester ayant une valeur HLB d'au moins 10.

10. Une solution solide selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, caractérisée en ce que a) est une cyclosporine.

11. Une solution solide selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle contient au moins 1% en poids et jusqu'à 30% en poids d'une cyclosporine par rapport au poids total de la cyclosporine plus le composant b).

12. Une solution solide selon l'une quelconque des revendications 5 à 11, caractérisée en ce que b) est le monolaurate de saccharose ou le monolaurate de raffinose.

13. Un procédé de préparation d'une solution solide selon l'une quelconque des revendications 5 à 12, caractérisé en ce que

a) on dissout les composants a) et b) dans un solvant volatil et on volatilise le solvant ou

b) on liquéfie le composant b) par fusion, on dissout le composant a) dans la masse fondue et on solidifie la solution obtenue par refroidissement, et on récupère la solution solide obtenue.

14. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution solide selon l'une quelconque des revendications 5 à 12.

15. Une composition pharmaceutique selon la

revendication 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de gélules, de granulés, de comprimés, d'ampoules, de gels ou de suppositoires.

16. Une solution liquide obtenue par dissolution d'une solution solide selon l'une quelconque des revendications 5 à 12 dans un milieu aqueux ou dans un solvant miscible dans l'eau.

17. Une solution liquide, caractérisée en ce qu'elle comprend un polypeptide pratiquement insoluble dans l'eau et pharmacologiquement actif en solution dans un milieu aqueux ou dans un solvant miscible dans l'eau, et un monoester soluble dans l'eau, d'un acide gras en C_6-C_{18} saturé ou non saturé avec un polyol.

18. Une solution selon la revendication 16 ou 17, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 0,35% en poids d'une cyclosporine.

19. Une solution selon la revendication 16 ou 17, caractérisée en ce qu'elle est destinée à l'administration par voie orale, linguale, oculaire, cutanée, intra-dermique, sous-cutanée, vaginale, rectale ou parentérale.

20. Une solution selon la revendication 16 ou 17, caractérisée en ce qu'elle est destinée à l'administration par voie intra-veineuse.

21. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange selon la revendication 3 et éventuellement un excipient pratiquement insoluble dans l'eau.

22. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution liquide selon la revendication 16 ou 17.

23. Une composition pharmaceutique selon la revendication 22, caractérisée en ce que le polypeptide est une cyclosporine.

24. Une composition pharmaceutique selon la revendication 23, caractérisée en ce que la cyclosporine est la Ciclosporine.

25. Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 22 à 24, caractérisée en ce que le polypeptide est en solution dans un solvant miscible dans l'eau.

26. Une composition pharmaceutique selon la revendication 25, caractérisée en ce que le solvant miscible dans l'eau est un polyéthylèneglycol, le glycérol ou le 1,2-propylène-glycol.

27. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution solide d'une cyclosporine dans un solvant miscible dans l'eau, et un monoester, soluble dans l'eau, d'un acide gras en C_6-C_{18} saturé ou non saturé avec un polyol.

28. Une composition pharmaceutique selon la revendication 27, caractérisée en ce que la cyclosporine est la Ciclosporine.

29. Une composition pharmaceutique selon la revendication 27 ou 28, caractérisée en ce que le solvant miscible dans l'eau est un polyéthylèneglycol, le glycérol ou le 1,2-propylène-glycol.

30. Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 27 à 29, caractérisée en ce que le monoester est le monolaurate de saccharose ou le monolaurate de raffinose.

31. Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 27 à 30, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée pour l'administration par voie orale.

32. Une composition selon l'une quelconque des revendications 23 à 31, contenant une cyclosporine comme substance active, pour l'utilisation comme agent immunosuppresseur, anti-inflammatoire et anti-parasitaire.

33. Une solution solide selon l'une quelconque des revendications 5 à 12 ou une solution liquide selon les revendications 16 à 17, pour l'utilisation comme médicament.

34. Une solution liquide selon la revendication 33, pour l'utilisation comme médicament pour l'administration par voie intra-veineuse.

35. L'utilisation-- des monoesters solubles dans l'eau d'acides gras en C_6-C_{18} avec des polyols, pour la préparation d'une composition pharmaceutique sous forme d'une solution solide ou sous forme d'une solution liquide obtenue par dissolution de la solution solide dans un milieu aqueux, d'un composé pharmacologiquement actif pratiquement insoluble dans l'eau.

36. Une combinaison d'une cyclosporine et d'un mono-ester, soluble dans l'eau, d'un acide gras en C_6-C_{18} saturé ou non saturé avec un saccharide.

37. Une composition pharmaceutique comprenant une cyclosporine ensemble avec le monolaurate de saccharose ou le monolaurate de raffinose.

38. Une composition pharmaceutique comprenant une solution solide d'une cyclosporine dans un mono-ester, soluble dans l'eau, d'un acide gras en C_6-C_{18} saturé ou insaturé avec un saccharide.

39. Une composition pharmaceutique selon la revendication 38, caractérisée en ce que la cyclosporine dans la solution solide, c'est-à-dire la phase dissoute ou dispersée, se trouve entièrement ou pratiquement entièrement répartie à l'état moléculaire.

40. Une combinaison selon la revendication 36 ou une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des

revendications 37 à 39, caractérisée en ce que la cyclosporine est la Ciclosporine.

41. Une combinaison selon la revendication 36 ou une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 38 à 40, caractérisée en ce que le mono-ester est un mono-ester d'un disaccharide.

42. Une combinaison selon la revendication 36 ou une composition pharmaceutique selon la revendication 41, caractérisée en ce que le mono-ester est un mono-ester du saccharose.

43. Une combinaison selon la revendication 36 ou une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 38 à 40, caractérisée en ce que le mono-ester est un mono-ester d'un trisaccharide.

44. Une combinaison selon la revendication 36 ou une composition pharmaceutique selon la revendication 43, caractérisée en ce que le mono-ester est un mono-ester du raffinose.

45. Une combinaison selon la revendication 36 ou une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 38 à 44, caractérisée en ce que le mono-ester est un mono-ester de l'acide caproïque, de l'acide caprylique, de l'acide caprique, de l'acide laurique, de l'acide myristique, de l'acide palmitique, de l'acide oléique, de l'acide ricinoléique ou de l'acide 12-hydroxystéarique.

46. Une combinaison selon la revendication 36 ou une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 38 à 45, caractérisée en ce que le mono-ester est le monolaurate de saccharose.

47. Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 37 à 46, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 7% en poids de cyclosporine.

48. Une composition pharmaceutique selon l'une

quelconque des revendications 37 à 46, caractérisée en ce qu'elle comprend de 1,0 à 30% en poids de cyclosporine.

49. Une composition pharmaceutique selon la revendication 48, caractérisée en ce que le mono-ester est le monolaurate de saccharose et en ce qu'elle comprend jusqu'à 16% en poids de cyclosporine.

50. Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 37 à 49, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de doses unitaires pour l'administration par voie orale.

51. Une composition pharmaceutique selon la revendication 50, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'un comprimé ou d'une gélule.

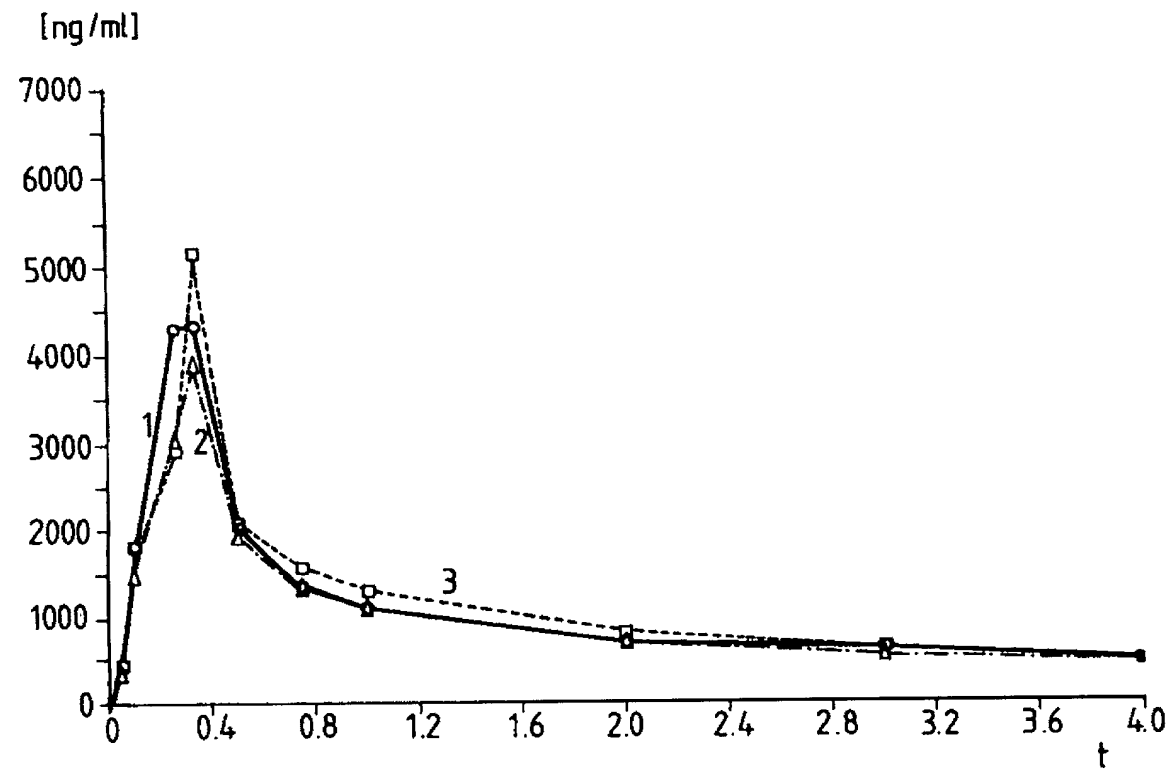
52. Une composition pharmaceutique selon la revendication 50 ou 51, caractérisée en ce qu'elle comprend de 20 à 250 mg de cyclosporine par dose unitaire.

53. Une composition pharmaceutiques selon la revendication 50 ou 51, caractérisée en ce qu'elle contient environ 50 mg de cyclosporine par dose unitaire.

54. Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 50 à 53, caractérisée en ce que le rapport pondéral du mono-ester à la cyclosporine est compris entre 10:0,5 et 10:3,0.

55. Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 50 à 53, caractérisée en ce que le rapport pondéral du mono-ester à la cyclosporine est compris entre 10:1,2 et 10:1,6.

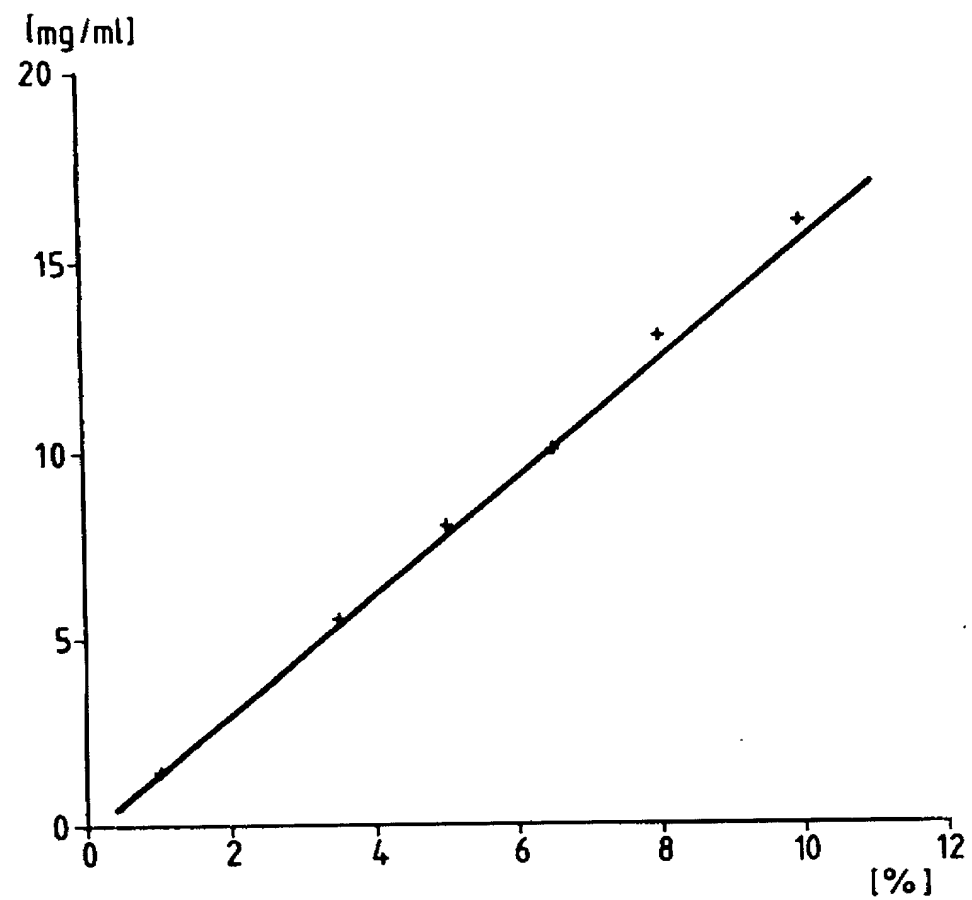
FIG. 1



37

08801044

FIG. 2





Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8801044
BO 1182

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
A	GB-A-2 015 339 (SANDOZ LTD) * Page 1, ligne 36 - page 2, ligne 101 *		A 61 K 47/00 A 61 K 9/08
A	FR-M- 5 986 (LABORATOIRES ANDRE GUERBET) * Résumé *		
D,A	DE-A-1 617 557 (S. KAZUO) * Revendications 1-15 *		
D,A	FR-A-2 381 520 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD) * Page 3, ligne 30 - page 5, ligne 12 *		
A	DE-B-2 241 667 (SUMITOMO CHEMICAL CO. LTD) * Colonne 2, lignes 23-45 *		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			A 61 K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur	
24-01-1989		TZSCHOPPE, D.A.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
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 antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8801044
BO 1182

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 02/02/89
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB-A- 2015339	12-09-79	BE-A- 874628	05-09-79
		NL-A- 7901703	11-09-79
		FR-A, B 2419072	05-10-79
		DE-A- 2907460	13-09-79
		JP-A- 54132223	15-10-79
		AU-A- 4486279	13-09-79
		CA-A- 1139667	18-01-83
		CH-A- 636013	13-05-83
		US-A- 4388307	14-06-83
		AU-B- 528714	12-05-83
		SE-A- 7901683	08-09-79
		AT-B- 375828	10-09-84
		SE-B- 445174	09-06-86
FR-M- 5986	21-06-68	Aucun	
DE-A- 1617557	01-04-71	NL-A- 6606501	13-11-67
		FR-M- 6394	21-10-68
		GB-A- 1134878	
FR-A- 2381520	22-09-78	DE-A, C 2807248	31-08-78
		US-A- 4156719	29-05-79
		JP-A- 53107408	19-09-78
		GB-A- 1601613	04-11-81
DE-B- 2241667	08-03-73	NL-A- 7211561	27-02-73
		FR-A, B 2150847	13-04-73
		AU-A- 4573772	21-02-74
		CA-A- 976877	28-10-75
		AU-B- 449878	27-06-74
		BE-A- 787842	18-12-72
		GB-A- 1383856	12-02-74
		US-A- 3882243	06-05-75
		JP-A- 48082023	02-11-73