



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2001/01/03
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/07/12
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2009/06/16
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2002/07/03
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2001/000015
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/049261
(30) Priorité/Priority: 2000/01/06 (FR00/00138)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 47/02* (2006.01),
A61K 31/4965 (2006.01), *A61K 47/12* (2006.01),
A61K 9/00 (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
BASTIN, RICHARD, GB;
HART, MALCOLM CHARLES, GB;
HUGHES, NICHOLAS, GB

(73) Propriétaire/Owner:
AVENTIS PHARMA S.A., FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : SOLUTION AQUEUSE STABLE DE DEOXYFRUCTOSAZINE
(54) Title: STABLE AQUEOUS DEOXYFRUCTOSAZINE SOLUTION

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne une solution aqueuse stable de déoxyfructosazine.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
12 juillet 2001 (12.07.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/49261 A3

- (51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 47/02, 47/12, 31/4965
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00015
- (22) Date de dépôt international : 3 janvier 2001 (03.01.2001)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
00/00138 6 janvier 2000 (06.01.2000) FR
- (71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).
- (72) Inventeurs: BASTIN, Richard; 168 Danbury Crescent, South Okendon, Essex RM15 4BE (GB). HART, Malcolm, Charles; 21 Braemar Crescent, Leigh-on-Sea, Essex SS9 3RL (GB). HUGHES, Nicholas; 70 Rosedale Road, Romford, Essex RM1 4QR (GB).
- (74) Mandataire : MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).
- (81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale
- (88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 7 mars 2002
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*



WO 01/49261 A3

(54) Title: STABLE AQUEOUS DEOXYFRUCTOSAZINE SOLUTION

(54) Titre : SOLUTION AQUEUSE STABLE DE DEOXYFRUCTOSAZINE

(57) Abstract: The invention concerns a stable aqueous deoxyfructosazine solution.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une solution aqueuse stable de déoxyfructosazine.

SOLUTION AQUEUSE STABLE DE DEOXYFRUCTOSAZINE

La présente invention concerne une solution aqueuse stable de déoxyfructosazine notamment pour son utilisation pharmaceutique pour administration orale.

La déoxyfructosazine ou (2-[(1R,2S,3R)(1,2,3,4-tétrahydroxybutyl]-5-[2'S,3'R)(2',3',4'-trihydroxybutyl)pyrazine]) est connue pour ses propriétés antidiabétiques (WO97/28813).

Les solutions aqueuses et notamment celles pour administration orale doivent être physicochimiquement stables pendant plusieurs semaines ou mois et ce, dans des conditions de température variable.

10 Il a maintenant été trouvé que pour avoir un maximum de stabilité, les solutions aqueuses de déoxyfructosazine doivent présenter un pH de 3 à 5 et, de préférence de 3,5 à 4,5 et, plus particulièrement de 4.

En dehors de cette fourchette de pH, l'instabilité de la solution s'accroît rapidement et la solution contient des produits de dégradation en quantité incompatible avec un
15 usage pharmacologique. Ainsi, le pourcentage d'un produit de dégradation A devient élevé et inacceptable lorsque le pH de la solution aqueuse diminue et le pourcentage d'un produit de dégradation B devient élevé et inacceptable lorsque le pH de la solution aqueuse augmente.

Le pH de la solution aqueuse est obtenu au moyen d'un acide pharmaceutiquement acceptable ou d'un système tampon pharmaceutiquement acceptable comprenant un
20 acide et une base. Comme acide pharmaceutiquement acceptable, on peut utiliser par exemple l'acide citrique, l'acide phosphorique, l'acide acétique et l'acide tartrique. Comme base du système tampon, on peut utiliser, notamment, le citrate trisodique, le phosphate disodique, le tartrate disodique, l'acétate de sodium et la soude.

De préférence, la solution aqueuse de déoxyfructosazine est amenée au pH de 3 à 5 et, de préférence de 3,5 à 4,5 et, plus particulièrement, de 4 au moyen d'un système tampon. Comme système tampon préféré on peut citer les systèmes acide citrique et citrate trisodique ou acide phosphorique et soude.

- 5 La quantité de déoxyfructosazine dans la solution orale est de 1 à 150 mg/ml et, en particulier de 10 à 100 mg/ml.

L'étude de stabilité des solutions aqueuses de déoxyfructosazine a été effectuée selon le protocole suivant :

- 10 Une solution de déoxyfructosazine (1 mg/ml) est préparée à partir d'une solution aqueuse d'acide phosphorique 0,05M. Des échantillons de la solution sont ajustés à pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9 par addition de soude. Les solutions ainsi obtenues sont conservées dans des flacons de verre protégés de la lumière à 4°C (solution témoin), 25°C, 45°C et 60°C. Après 2, 7 et 15 jours, les échantillons sont dilués 5 fois avec un tampon phosphate 20 mM, pH7 et la stabilité est examinée par chromatographie
- 15 liquide haute pression (HPLC).

Les résultats après conservation des solutions pendant 15 jours sont les suivants :

température de conservation	pH de la solution	% de produit de décomposition calculé par rapport à l'aire totale des pics	
		produit B	produit A
45°C	2	ND	1,52
	3	ND	0,16
	4	ND	ND
	5	0,03	ND
	6	0,21	ND
	7	0,69	ND
	8	0,95	ND
	9	1,92	ND
60°C	2	0,02	6,94
	3	0,03	0,87
	4	0,05	0,07
	5	0,24	ND
	6	0,71	ND
	7	13,9	ND
	8	37,9	ND
9	37,7	ND	

ND = non détecté

Les résultats des essais sont également résumés dans les figures 1 à 7.

La figure 1 montre les pourcentages des produits de dégradation A et B formés à différents pH après conservation des solutions aqueuses pendant 15 jours à 45°C.

La figure 2 montre les pourcentages des produits de dégradation A et B formés à différents pH après conservation des solutions aqueuses pendant 15 jours à 60°C.

5 La figure 3 montre la variation de formation du produit de dégradation A après conservation de solutions aqueuses à pH 2, 3 et 4 pendant 15 jours à 25°C, 45°C et 60°C.

La figure 4 montre la variation de formation du produit de dégradation B après conservation de solutions aqueuses à pH 2, 3 et 4 pendant 15 jours à 25°C, 45°C et
10 60°C.

La figure 5 montre la variation de formation du produit de dégradation A en fonction du temps de conservation des solutions aqueuses à pH 2 à 4 de solutions à 45 et 60°C.

La figure 6 montre la variation de formation du produit de dégradation B en fonction du temps de conservation des solutions aqueuses à pH 5 à 9 de solutions à 45°C.

15 La figure 7 montre la variation de formation du produit de dégradation B en fonction du temps de conservation des solutions aqueuses à pH 5 à 9 de solutions à 60°C.

Les solutions pour administration orale, peuvent contenir des tampons tels que ceux cités précédemment, des diluants, par exemple l'éthanol, le propylène glycol et la glycérine, des produits édulcorants comme la saccharine sodique, le cyclamate, des
20 épaississants comme la saccharose (sucrose), les dérivés de cellulose, la Lycasin^R et le sorbitol, des aromatisants solubles dans l'eau, des préservateurs microbiens tels que le benzoate de sodium, l'acide benzoïque et des colorants. Elles peuvent

éventuellement être stérilisées par toute méthode connue de l'homme de l'art et qui permet de ne pas dégrader la solution.

L'exemple suivant de solution orale aqueuse illustre l'invention :

- 100 mg de déoxyfructosazine
- 5 0,5 ml de propylèneglycol
- 70 mg d'acide citrique monohydrate
- 50 mg de citrate trisodique dihydrate
- 20 mg de benzoate de sodium
- 5 mg de saccharine sodium
- 10 2 µl d'aromatisant à l'ananas
- 0,8 mg de caramel
- 0,1 mg de riboflavine
- eau déminéralisée en quantité suffisante pour 10 ml de solution

- Les solutions selon l'invention peuvent être préparées par dissolution, sous agitation,
- 15 à une température voisine de 20°C, de la déoxyfructosazine et des éventuels excipients dans de l'eau distillée et d'ajuster le pH au moyen d'un acide pharmaceutiquement acceptable. Dans le cas où l'on utilise un système tampon, on peut également dissoudre la déoxyfructosazine et les éventuels excipients dans de
- 20 l'eau distillée contenant un acide pharmaceutiquement acceptable et ajuster le pH au moyen de la base du système tampon.

Ces solutions sont utiles pour la prévention et/ou le traitement du diabète de type 2 et ses complications.

REVENDEICATIONS

1. Solution aqueuse de déoxyfructosazine présentant un pH de 3 à 5, ladite solution contenant 1 à 150 mg/ml de déoxyfructosazine et son pH étant ajusté au moyen d'un acide pharmaceutiquement acceptable ou d'un système tampon pharmaceutiquement acceptable composé d'un acide pharmaceutiquement acceptable et d'une base pharmaceutiquement acceptable.
2. Solution selon la revendication 1, présentant un pH de 3,5 à 4,5.
3. Solution selon la revendication 2, présentant un pH de 4.
- 10 4. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, contenant 10 à 100 mg/ml de déoxyfructosazine.
5. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour laquelle le pH est ajusté au moyen d'un l'acide pharmaceutiquement acceptable choisi parmi l'acide citrique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique et l'acide acétique.
6. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour laquelle le pH est ajusté au moyen d'un système tampon dont l'acide est choisi parmi l'acide citrique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique et l'acide acétique.
7. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 6, pour laquelle le pH est ajusté au moyen d'un système tampon dont la base est choisie parmi le
20 citrate trisodique, le phosphate disodique, le tartrate disodique et la soude.
8. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour laquelle le pH est ajusté au moyen d'un système tampon composé d'acide citrique et de citrate de sodium.

9. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour laquelle le pH est ajusté au moyen d'un système tampon composé d'acide phosphorique et de soude.
10. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour administration orale.
11. Solution selon l'une quelconque des revendication 1 à 10, contenant en outre un ou plusieurs diluents pharmaceutiquement acceptables.
12. Composition pharmaceutique contenant une solution selon l'une quelconque des revendication 1 à 11 et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 10 13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, pour administration orale.
14. Composition pharmaceutique pour administration orale contenant 100 mg de déoxyfructosazine, 0,5 ml de propylèneglycol, 70 mg d'acide citrique monohydrate, 50 mg de citrate trisodique dihydrate, 20 mg de benzoate de sodium, 5 mg de saccharine sodium, 2 µl d'aromatisant à l'ananas, 0,8 mg de caramel, 0,1 mg de riboflavine et eau déminéralisée en quantité suffisante pour 10 ml de solution.

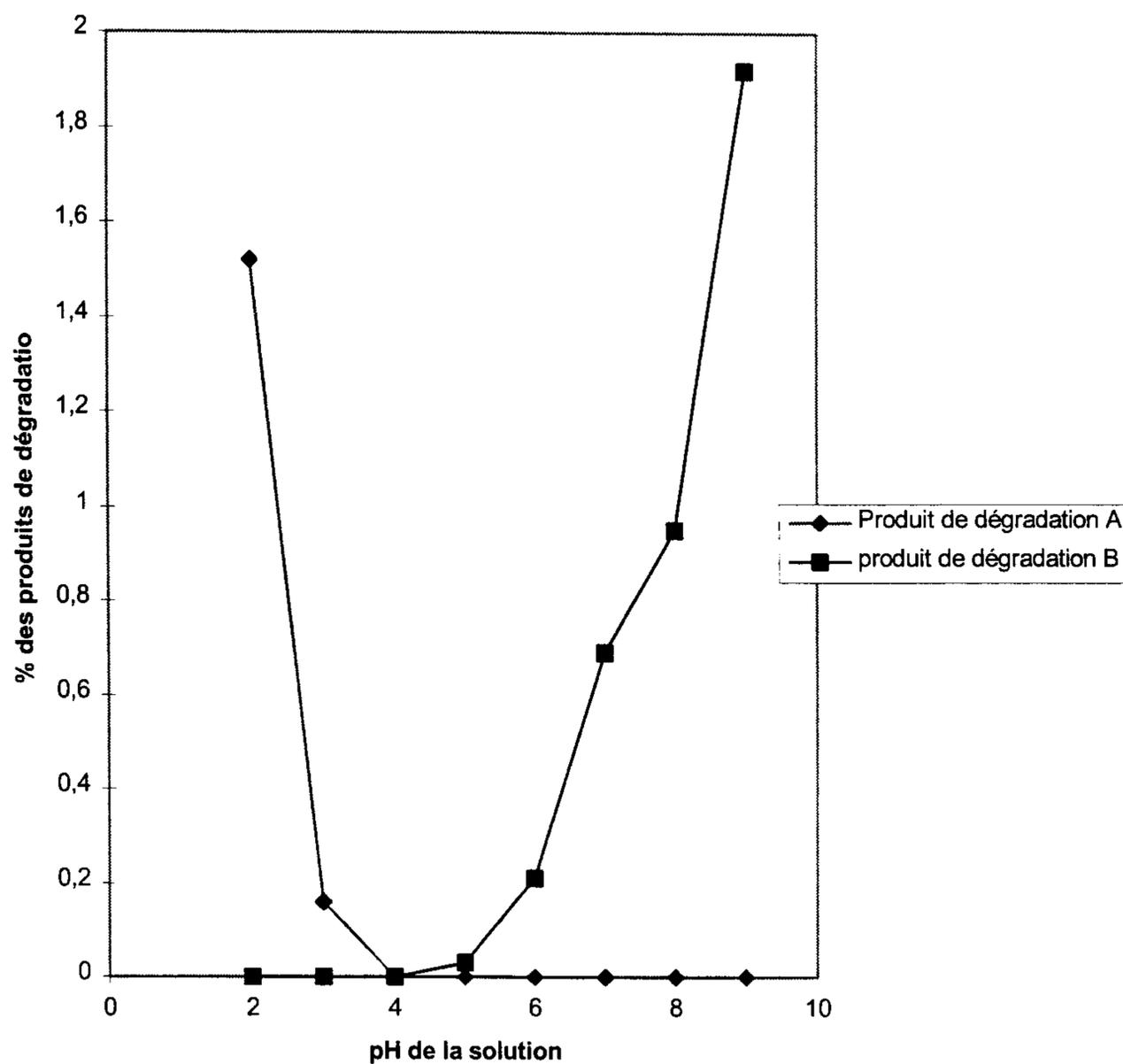


FIGURE 1

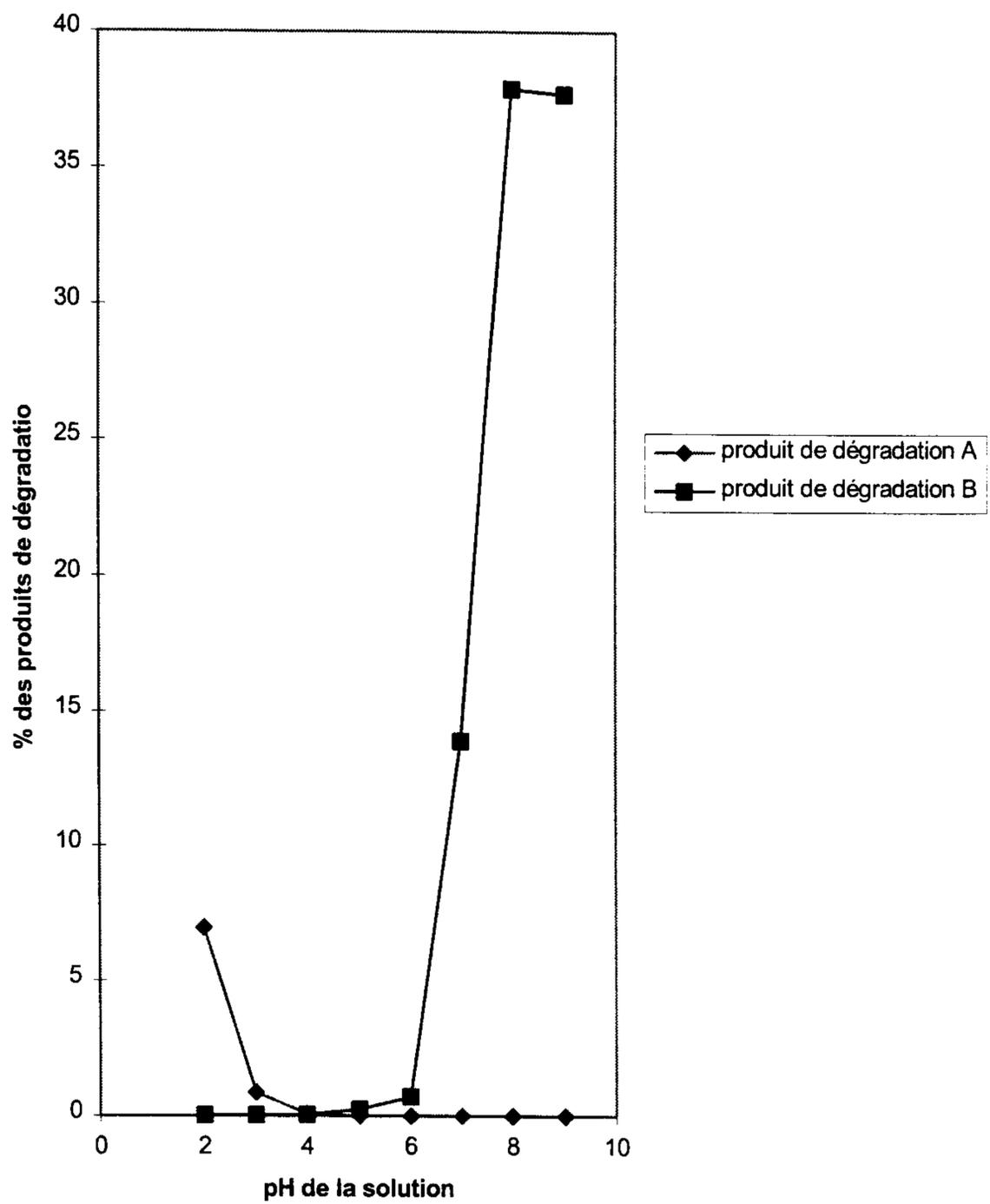


FIGURE 2

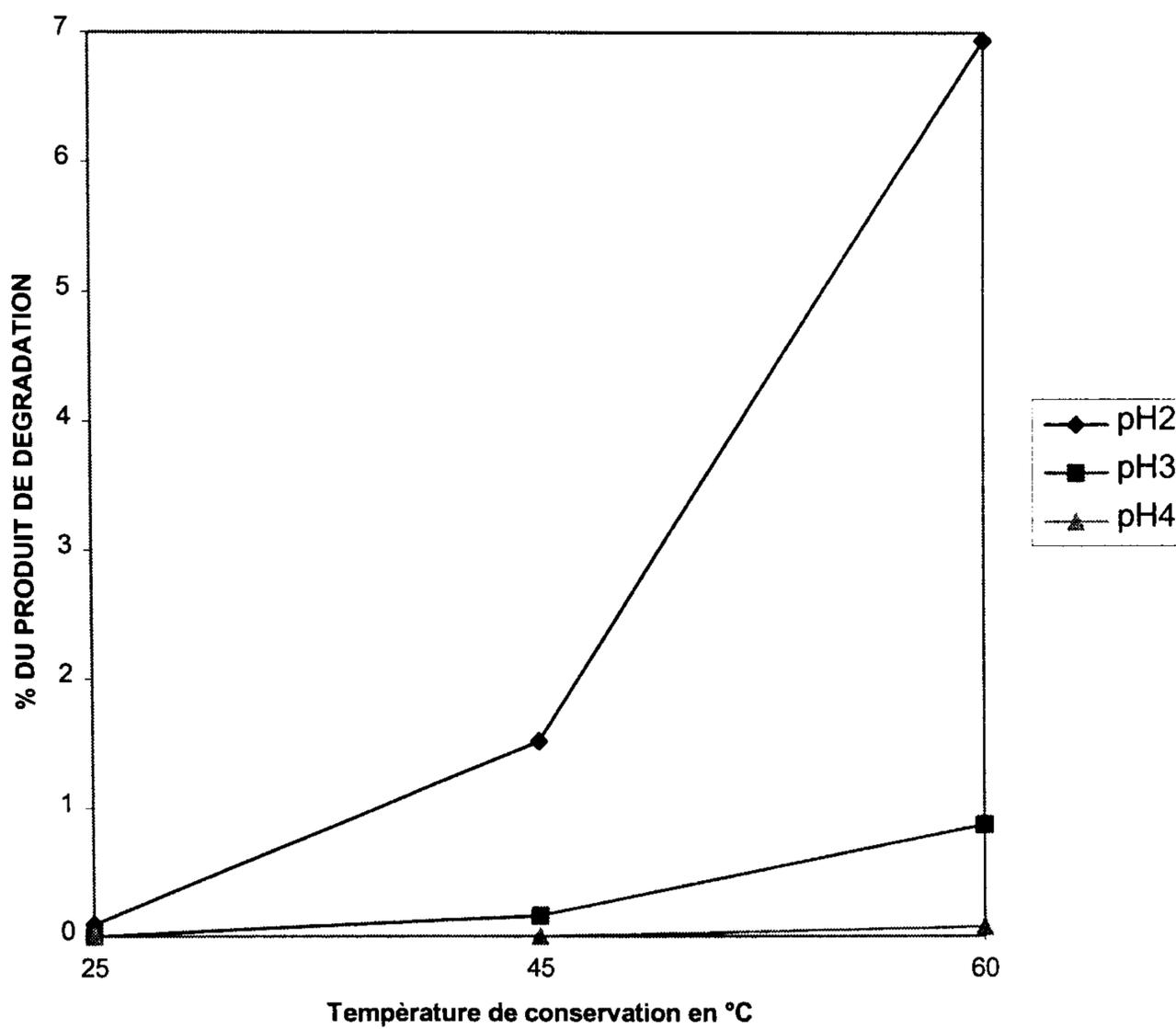


FIGURE 3

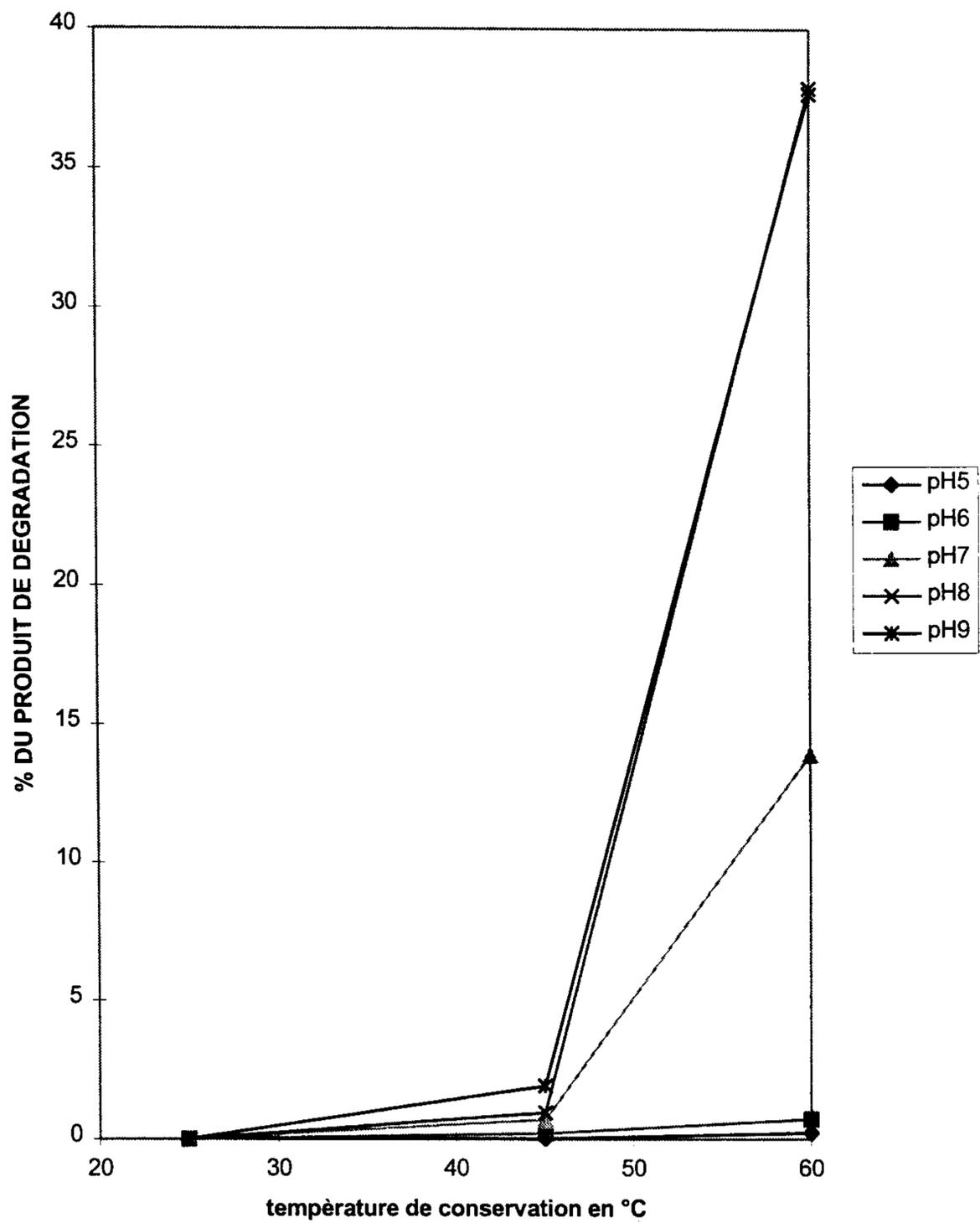


FIGURE 4

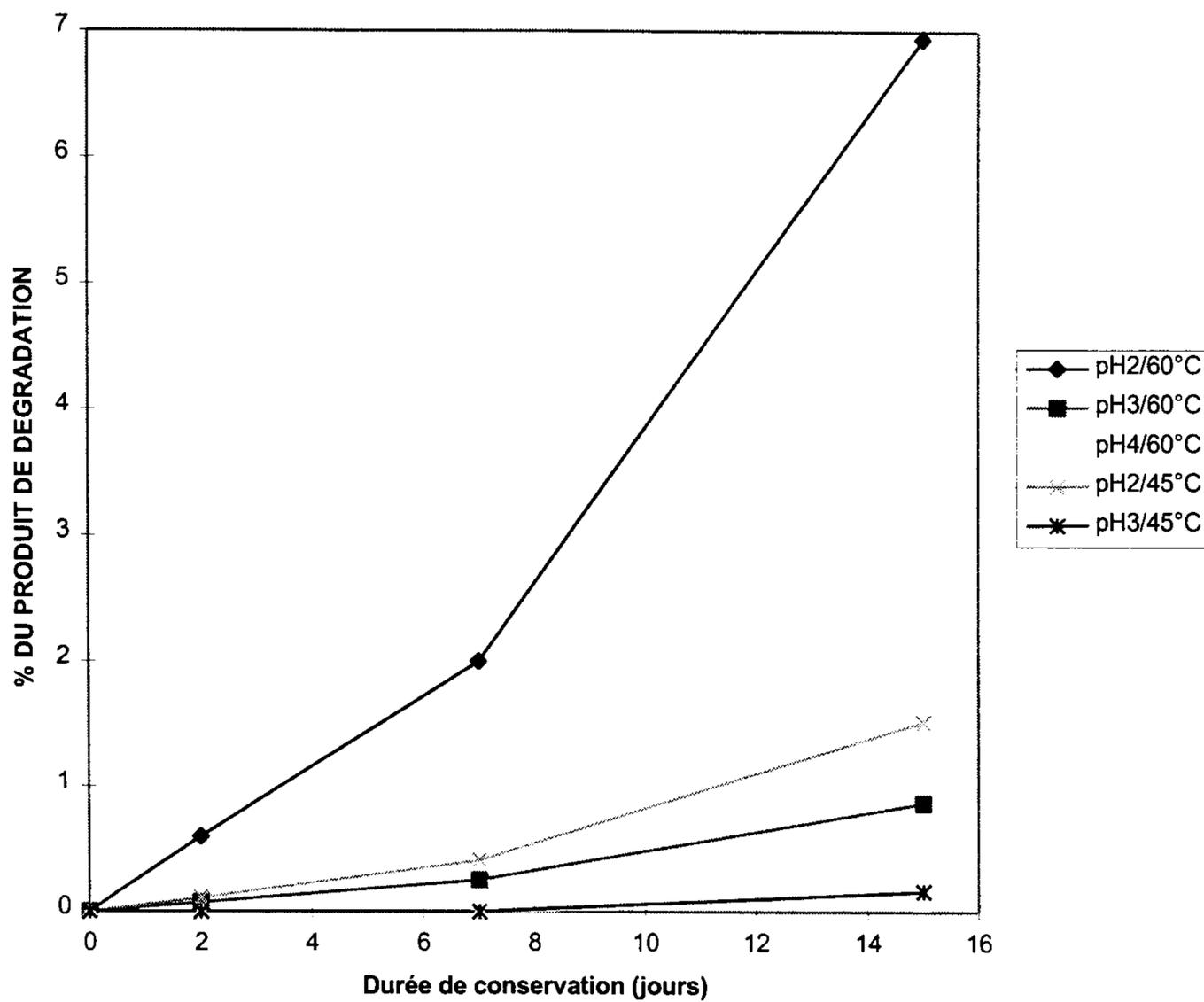


FIGURE 5

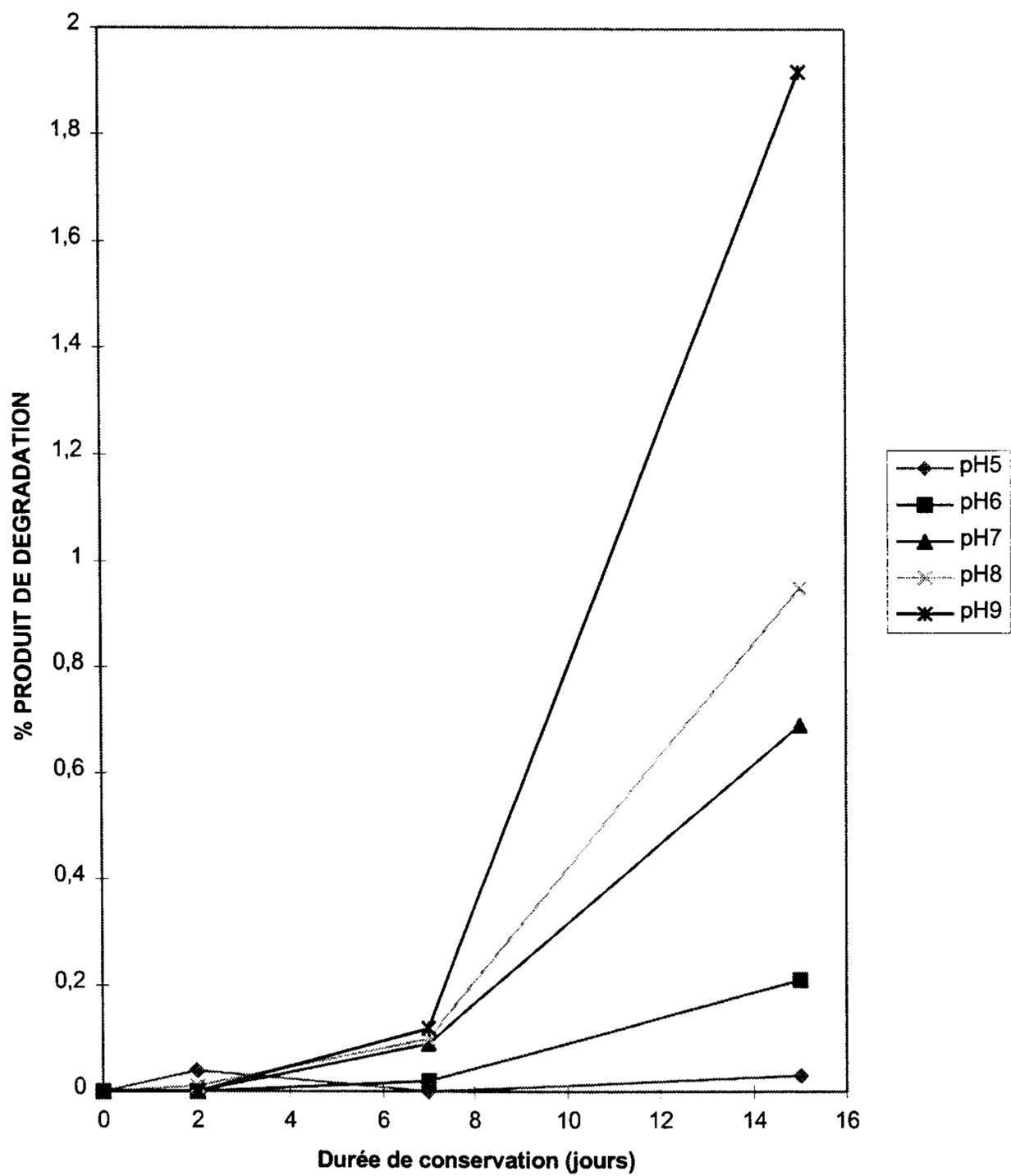


FIGURE 6

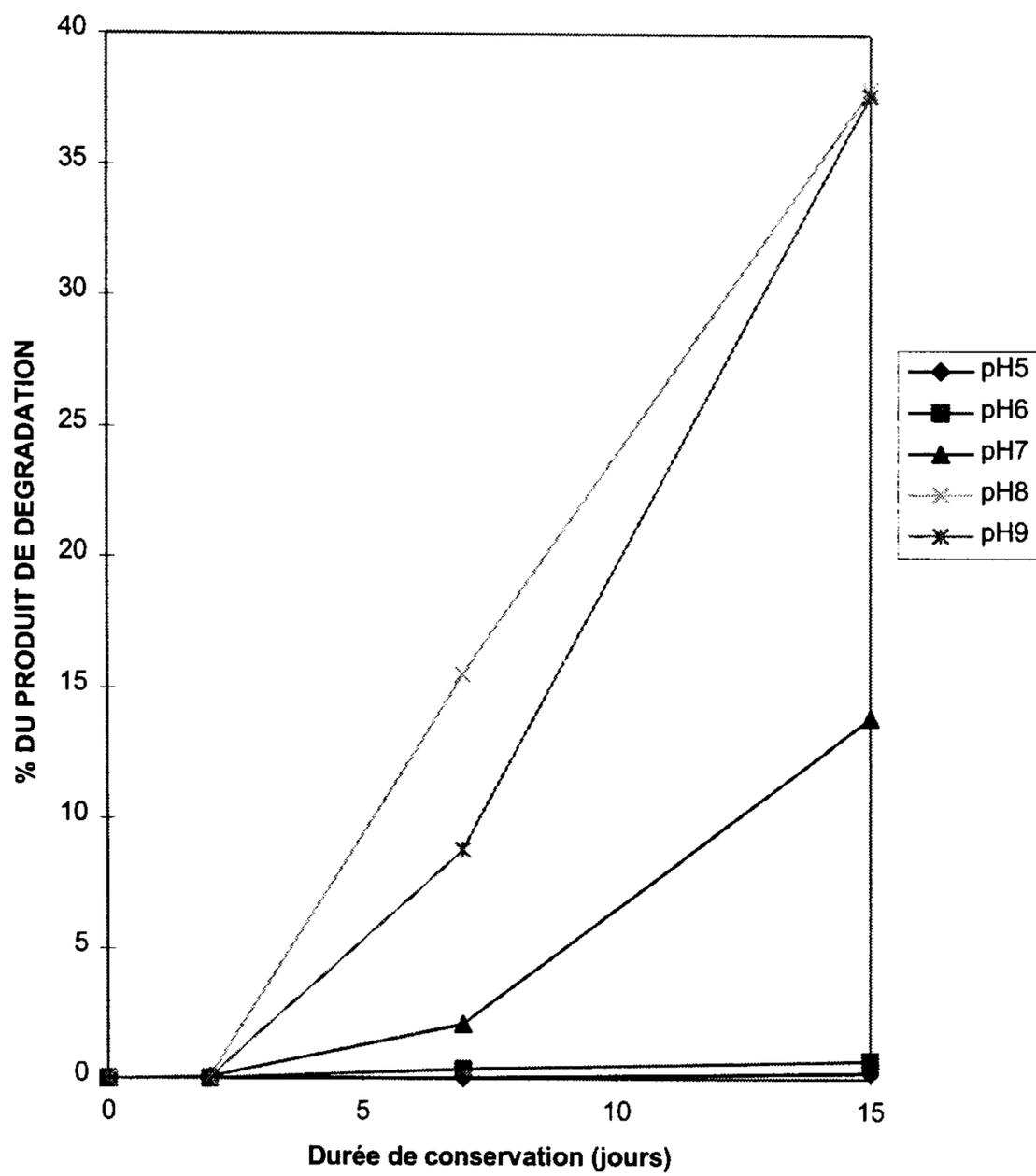


FIGURE 7