

(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
9 juillet 2009 (09.07.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/083664 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 47/24 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01)

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; Aventis Pharma
S.A., Département Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-
92160 Antony (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001410

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(22) Date de dépôt international :
9 octobre 2008 (09.10.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0707092 10 octobre 2007 (10.10.2007) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : RORTAIS,
Patricia [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, 75013 Paris (FR). GACHON,
Carine [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(54) Title: NOVEL TAXOID-BASED COMPOSITIONS

(54) Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE DE TAXOÏDES

(57) Abstract: The present invention relates to novel taxoid-based compositions comprising injectable formulations of these derivatives in the form of an emulsion. These formulations are for direct intravenous injection.

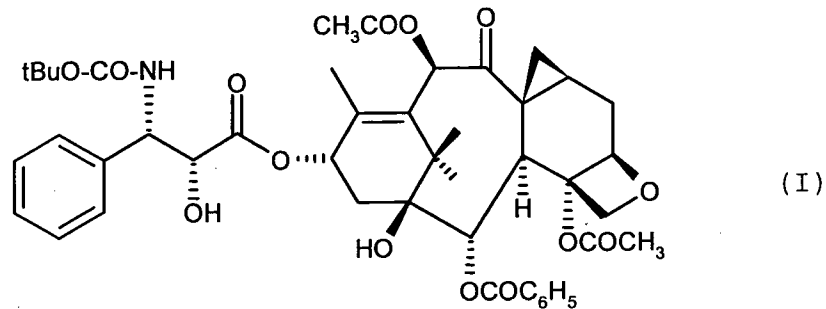
(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouvelles compositions à base de taxoïdes constituées de formulations injectables de ces dérivés sous forme d'émulsion. Ces formulations sont destinées à être injectées directement par voie intraveineuse.



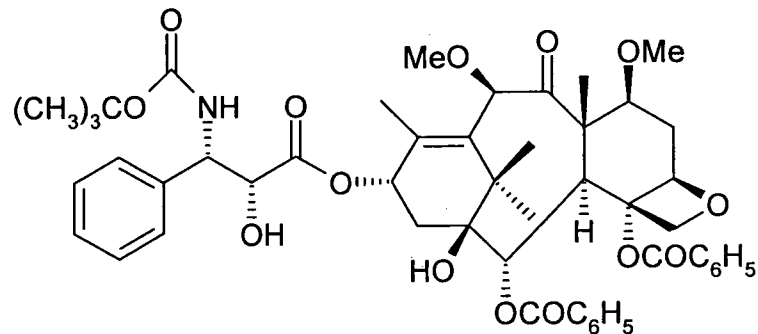
WO 2009/083664 A1

NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE DE TAXOIDES

La présente invention concerne une nouvelle forme pharmaceutique à base d'un agent thérapeutique ayant une activité antitumorale et antileucémique. Elle concerne plus particulièrement une nouvelle forme injectable
5 contenant le dérivé de formule générale (I) suivante :



Ou le dérivé de formule (II) suivante :



10 Le composé de formule (I) est plus connu sous la dénomination commune internationale larotaxel, il est actuellement en essais cliniques et connu sous l'abréviation XRP9881. Le composé de formule (II) est
15 aussi actuellement en essais cliniques et connu sous la dénomination XRP6258.

Ces produits présentent in vivo une activité importante sur les tumeurs malignes ce qui a permis de les étudier dans le traitement des maladies résistantes à toutes les autres thérapies anticancéreuses.

5 Malheureusement ce type de produit, notamment le docétaxel ou le paclitaxel, présente une solubilité dans l'eau tellement faible qu'il a été nécessaire de préparer une formulation pour préparation injectable à base d'agent tensioactif et d'éthanol. L'éthanol, est le
10 meilleur solvant pharmaceutique qui permette de solubiliser les molécules répondant à la formule (I) comme à la formule (II). Une telle formulation est par exemple décrite dans le brevet EP 0 593 656 ou dans la publication suivante.

15 A titre d'exemple, selon la publication de Rowinsky, Lorraine, Cazenave et Donehower parue dans le Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, No 15, pages 1247 à 1259, le 1er Août 1990, concernant le Taxol et qui présente une solubilité voisine des composés de
20 formule (I) ou (II) on prépare une première solution, dite "solution mère", contenant environ 6 mg/mL de taxol dans un mélange solvant composé de:

- 50 % en volume d'éthanol
- 50 % en volume d'huile de ricin

25 polyoxyéthyléné (ex Crémophor EL).

Toujours selon cette publication, pour obtenir des concentrations (entre 0,3 et 1 mg/mL) il est nécessaire d'injecter des solutions contenant en même temps que le principe actif des concentrations en chacun des composés
30 suivants, éthanol et surtout Crémophor, d'environ 8 g pour 100 de solution de perfusion. Le traitement

demandant souvent l'administration de doses élevées de principe actif et la concentration du principe actif dans la solution étant relativement faible l'injection de fort volume a pour effet de provoquer durant le traitement en plus des manifestations anaphylactiques des manifestations d'éthylisme.

Il a été découvert, selon le brevet européen EP 0 593 601, que la mise en œuvre de formes pharmaceutiques différentes permettaient soit de diminuer fortement les concentrations en éthanol, soit encore de supprimer totalement le Crémophor et l'éthanol dans les solutés de perfusion.

Pour cela, on préparait une solution mère contenant le principe actif dans un mélange de solvants composé d'éthanol qui est le meilleur solvant biocompatible des principes actifs de la classe des taxanes et d'un agent tensioactif choisi parmi les polysorbates commercialisés notamment sous les dénominations Tween et Montanox, ou les ester-éther d'oxyde d'éthylène et de glycérides d'acides gras (huile de ricin hydrogénée ou non) commercialisés par exemple sous la dénomination de Crémophor ou d'Emulphor.

La solution mère, à faible teneur en éthanol, contient de préférence moins de 5 % d'éthanol, elle contient encore plus préférentiellement moins de 2 % d'éthanol. Cette solution est stable et peut ainsi contenir jusqu'à 200 mg/mL et de préférence jusqu'à 80 mg/mL de principe actif dans l'agent tensioactif.

La solution mère de paclitaxel présentait selon cette invention une concentration comprise entre 6 et 20 mg/ mL de principe actif dans l'agent tensioactif. La

solution mère de docétaxel présentait de préférence une concentration comprise entre 20 et 80 mg/mL de principe actif dans l'agent tensioactif.

5 Ces solutions dans le tensioactif contenant éventuellement de faibles quantités d'éthanol pouvaient être dissoutes dans le soluté de perfusion mais moyennant une agitation extrêmement violente par exemple à l'aide d'un appareil type Vortex.

10 L'invention décrite dans le brevet EP 0 671 912 a permis de résoudre les problèmes laissés par le brevet précédent et consistait donc à réaliser une solution intermédiaire entre la solution des dérivés de la classe des taxanes dans le tensioactif et une solution aqueuse contenant un additif favorisant ultérieurement la mise en
15 solution de la dite solution intermédiaire dans le soluté de perfusion.

Ces additifs étaient choisis parmi l'ensemble des additifs qui étaient capables de casser ou d'éviter la formation de la phase gélifiée qui est formée entre
20 l'émulsifiant contenant le dérivé de la classe des taxanes et l'eau.

Parmi les additifs permettant de casser ou d'éviter la formation de cette phase gélifiée, étaient exemplifiés

- 25 - l'éthanol
- le glucose
- le glycérol
- le propylène glycol
- la glycine
- le sorbitol
- 30 - le mannitol

- l'alcool benzylique
- les polyéthylène glycols.

Les perfusions de docétaxel ou de paclitaxel sont ensuite injectées à l'homme à un débit prédéterminé en fonction de la quantité de principe actif que l'on veut injecter.

On observe avec toutes les formulations de l'art antérieur des phénomènes de chocs anaphylactiques plus ou moins modérés qui ont toujours été prévenus par l'administration préalable à la perfusion d'agent antihistaminique et/ou de corticoïdes.

Parmi les solutions récentes qui ont permis d'éviter l'apparition de ces manifestations anaphylactiques sont apparues des formulations où le taxoïde est encapsulé dans une enveloppe à base d'albumine. Cette solution évite l'apparition des chocs anaphylactiques et donc le prétraitement avec des antihistaminique et/ou des corticoïdes et permet l'administration de doses plus fortes avec des effets secondaires réduits par rapport aux solutions de l'art antérieur. Cette formulation est par exemple décrite dans le brevet US 6,537,579.

La demande de brevet US2003/0099674 revendique des compositions lyophilisées constituées d'un taxoïde solubilisé dans une goutte d'huile encapsulée par un agent tensioactif. Cette formulation lyophilisée ne collapse pas et ne se dégrade pas pendant le stockage. L'huile décrite contient des triglycérides à chaînes moyennes (Miglyol 812N ou MCT) et l'huile de soja parmi de nombreuses autres huiles. Il est écrit page 7 [0072] que ces lyophilisats

subissent moins de pertes et de détérioration que les émulsions liquides. Il est aussi mentionné [0089] que l'émulsion lors de sa préparation doit être soumise à la lyophilisation dans les heures ou minutes suivantes et lors
5 de sa reconstitution le lyophilisat doit aussi être utilisé dans les heures ou minutes qui suivent.

Parmi les exemples sont décrits table 2 des solutions de paclitaxel dans l'huile avec de la lécithine, leur
10 stabilité à un mois à TA sont bonnes pour le Miglyol et l'huile de soja. Une solution contenant de l'eau avec de l'huile de sésame est aussi décrite.

Parmi les émulsions obtenues avec mise en solution du
15 lyophilisat ne sont décrites que des stabilités réalisées à -20°C sur 1 mois. Ces conditions de stabilité ne présentent aucun avantage par rapport aux solutions décrites dans les premiers brevets en ce qui concerne leur stabilité, notre objectif étant l'obtention de
20 formulations prêtes à l'emploi et stables pendant au moins un an à température ambiante.

Au jour d'aujourd'hui on est toujours à la recherche de formulations permettant d'administrer des doses suffisantes d'agents de la classe des taxoides en
25 évitant d'utiliser les agents tensioactifs du type huile de ricin polyoxyéthyléné ou polysorbates et dans lesquelles le taxoïde est stable à température ambiante et se présente sous une forme liquide permettant un mélange avec le soluté de perfusion sans apparition de
30 phénomène physique entraînant la séparation des phases c'est à dire soit la précipitation soit la séparation de

phases liquides. On cherche en plus des formulations permettant d'administrer le taxoïde en bolus en évitant les perfusions.

En plus la formulation recherchée doit permettre de
5 conserver le produit stable à température ambiante au cours du temps et doit éviter la dégradation du taxoïde par exemple par hydrolyse.

La présente invention répond à ces objectifs et concerne une émulsion à base d'une huile
10 pharmaceutiquement acceptable dans l'eau en présence de lécithine ou de phospholipide d'hémisynthèse et contenant le taxoïde.

Parmi les huiles pharmaceutiquement acceptables on peut citer l'huile de soja utilisée seule ou les
15 triglycéride à chaînes moyennes (C8-C10) tel que le Miglyol™ ou MCT™ utilisés seuls ou encore préférentiellement on peut utiliser un mélange d'huile de soja et MCT. Notamment le ratio pondéral entre l'huile de soja et le triglycéride est de 1 :1.

20 L'émulsion est formée par l'addition de lécithine de soja ou d'œuf, de préférence d'œuf telle que celle commercialisée sous la marque Lipoid E80, ou par addition préférentielle d'une phosphatidylcholine qui est un agent tensioactif zwitterionique.

25 L'émulsion présente une meilleure stabilité physique, lorsque la lécithine ou la phosphatidylcholine est associée à un phospholipide anionique choisi notamment parmi les phosphatidyl glycérols ou les acides phosphatidiques.

On peut citer parmi les phosphatidyl glycérols le dilauroylphosphatidyl glycérol (DLPG), le dimyristoylphosphatidyl glycérol (DMPG) ou le dipalmytoylphosphatidyl glycérol (DPPG). On peut citer
5 parmi les acides phosphatidiques les sels de sodium de l'acide dilauroyl glycéro phosphatidique (DLPA), de l'acide dimyristoyl glycéro phosphatidique (DMPA) ou de l'acide dipalmytoyl glycéro phosphatidique (DPPA).

Le rapport pondéral entre respectivement la
10 lécithine ou la phosphatidylcholine et le phosphatidyl glycérol ou l'acide phosphatidique est de préférence compris entre 500 et 3 et encore plus préférentiellement entre 100 et 10. On préfère parmi tous les phospholipides anioniques le dilauroylphosphatidyl glycérol.

15 Le pH de la formulation peut être ajusté entre 3 et 7 par addition d'acide. On utilise de préférence un tampon pour conserver le pH dans cette zone associé ou non à un acide. Le tampon est de préférence l'histidine. On préfère utiliser 5 à 50 mM d'histidine dans la
20 solution. L'acide est choisi de préférence parmi l'acide chlorhydrique, citrique ou l'acide ascorbique.

L'isotonicité de la solution peut être ajustée par addition de glycérol.

On peut utiliser pour la facilité de mise en œuvre
25 de la formulation 0 à 2% d'éthanol.

De préférence, la composition pondérale de la formulation est comprise dans les limites suivantes :

- phase huileuse 10 à 30%
- lécithine ou phosphatidylcholine 0,6 à 5 %

- phosphatidylglycérol	0,01 à 0,2%
- glycérol	0 à 2.5%
- éthanol	0 à 2%
- eau	qsp 100%

5 La préparation de l'émulsion est de préférence
réalisée à l'aide d'un appareil de microfluidisation, ou
un homogénéiseur haute pression de façon à obtenir des
gouttelettes d'une taille comprise entre 100 nm et 1 µm
et de préférence entre 100 et 500 nm. On préfère encore
10 plus particulièrement les formulations où la taille
moyenne des gouttelettes est comprise entre 150 et 350
nm. La formulation finale est inertée de préférence par
de l'azote ou par un gaz inerte ne contenant pas
d'oxygène.

15 Les concentrations en principe actif de formule (I)
ou de formule (II) sont inférieures à 10mg/mL et sont
notamment utilisées selon une concentration comprise
entre 0,5 et 6 mg/mL et de préférence d'environ 4 mg/mL.

L'invention sera plus complètement décrite à l'aide
20 des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés
comme limitatifs de l'invention.

EXEMPLE 1 :

1 g de DPPC et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans
le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g) et éthanol
25 (0.4 g).

0.4 g du composé de formule (I) sont mis en solution dans
la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine jusqu'à obtention d'un mélange homogène

5 La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé au broyeur (Ultraturrax) avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI). La taille des gouttelettes obtenues est d'environ 250nm.

10 **EXEMPLE 2** :

1 g de DPPC et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g) et éthanol (2 g).

15 0.4 g de composé de formule (I) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine ajusté à pH 6 (HCl) jusqu'à obtention d'un mélange homogène

20 La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI). La taille des gouttelettes obtenues est d'environ 280nm.

EXEMPLE 3 :

25 1.2 g de Lipoid E80 et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g).

0.4 g du composé de formule (I XRP9881) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

5 La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI). La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 140 nm (Dv 50).

10 Stabilité physique 1 mois 60°C : tailles inchangées (Dv 50 et Dv90).

EXEMPLE 4 :

1.2 g de Lipoid E80 et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g).
0.4 g du composé de formule (I XRP9881) sont mis en
15 solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine ajusté à pH 6 (HCl) jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

20 La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles 11000 PSI). La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 140 nm (Dv 50).

25 Stabilité physique 1 mois 60°C : tailles inchangées (Dv50 et Dv90).

EXEMPLE 5

1 g de DPPC et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g) et éthanol (0.4 g).

0.4 g du composé de formule (I XRP9881) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine ajusté à pH6 (HCl) jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI).

La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 280 nm (Dv50).

Stabilité physique 1 mois 60°C : tailles inchangées (Dv 50 et Dv 90).

EXEMPLE 6 :

1.2% de Lipoid E80 et 0.03 g de DMPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g).

0.4 g de composé de formule (I XRP9881) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'eau PPI jusqu'à obtention d'un mélange homogène .

La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage

sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI). La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 140 nm (Dv50).

5 Stabilité physique 1 mois 60°C : tailles inchangées (Dv 50 et Dv90).

EXEMPLE 7 :

10 1.2 g Lipoïd E80 et 0.03 g de DPPA sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g).

0.4 g de composé de formule (I XRP9881) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'eau PPI jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

15 La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles 11000 PSI). La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 140 nm (Dv 50).

20 Stabilité physique 1 mois 60°C : tailles inchangées (Dv 50 et Dv90).

EXEMPLE 8

25 1 g de DPPC et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g) et éthanol (0.4 g).

0.4 g du composé de formule (II XRP6258) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine ajusté à pH6 (HCl) jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI).

La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 260 nm.

EXEMPLE COMPARATIF

L'exemple suivant a été réalisé en comparaison avec la demande de brevet US 2003/0099674 pour démontrer que la lyophilisation est une technologie qui ne peut s'appliquer aux formulations de l'invention car elle provoque un agrandissement des particules lipidiques d'invention.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Matériel

Lipoid E80 - lot 1031471-7/906 : fournisseur : LIPOID KG.

Miglyol 812
Maltose monohydrate.

Saccharose.

1.2. Formule

Formule	%	Unitaire (g)	
XRP9881*	0,340	0,002	0,007
Miglyol 812	17,0	0,085	0,340
Lipoid E80	1,0	0,005	0,020
Eau purifiée	66,6	0,333	1,333
Cryoprotecteur	15,0	0,075	0,300
Total	100	0,5	2
Hauteur lyophilisat		1mm	6mm

* produit pur et exempt de solvant

1.3. Mode de préparation des émulsions

- 1) Solubilisation du principe actif dans l'huile.
- 2) Pré-dispersion à l'ultra-turrax de la phase huileuse
5 dans l'eau + lécithine.
- 3) Homogénéisation sur microfluidiseur à 11000 PSI (11 passages.
- 4) Division de l'émulsion en 2 fractions - Addition de 15% de maltose ou de saccharose.
- 10 5) Répartition QS 1 mm et 6 mm de hauteur.
- 6) Lyophilisation : Les conditions appliquées sont décrites ci-dessous, Congélation : température étagère -45°C - température produit -39°C.
- Sublimation : température étagère -25°C - pression 50
15 microbar ?
- Dessiccation secondaire à 30°C.

2. RESULTAT

2.1. Avant lyophilisation

Taille avant ajout des cryoprotecteurs 250 nm (Coulter N4+, méthode de mesure : diffusion quasi élastique de la lumière).

Pas de modification de taille après ajout des cryoprotecteurs (avant lyophilisation).

2.2. Après lyophilisation

2.2.1. Aspect et reconstitution

Aspect du lyophilisat : pas de collapse ni de rétraction → aspect correct.

Reconstitution avec eau PPI : reconstitution immédiate, l'émulsion obtenue est d'aspect homogène.

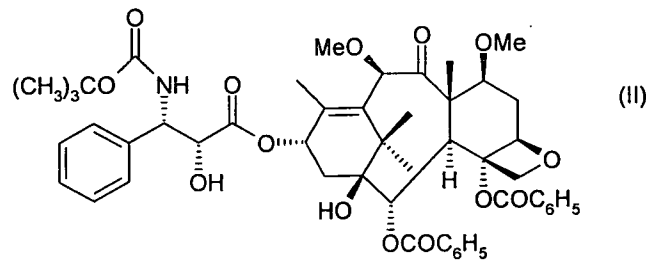
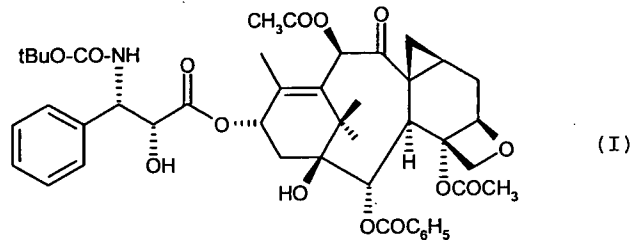
2.2.2. Taille après reconstitution

Présence de vésicules de taille comprise entre 300 nm et 10 µm (système métastable).

Pas de différence visible ou mesurée entre maltose et saccharose, ni entre 1 et 6 mm de hauteur de lyophilisat.

REVENDEICATIONS

1) Compositions injectables sous forme d'émulsion contenant des dérivés de la classe des taxanes composées d'une émulsion à base d'une huile pharmaceutiquement acceptable dans l'eau et de lécithine composition dans laquelle le taxane est dissous et répond aux formules générales (I) ou (II) suivante :



10 caractérisées en ce qu'elle contiennent en plus un agent tensioactif anionique.

2) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que les huiles pharmaceutiquement acceptables sont choisies parmi les mélanges d'huile de soja et de triglycérides à chaînes moyennes .

3) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que la lécithine est une lécithine naturelle choisie parmi les lécithine d'oeuf ou de soja ou d'hémisynthèse choisie parmi les phosphatidylcholines.

4) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que l'agent tensioactif anionique est un phosphatidylglycérol ou un acide phosphatidique.

5) Compositions selon la revendication 4 caractérisées en ce que le phosphatidylglycérol est choisi parmi le dilauroylphosphatidyl glycérol (DLPG), le dimyristoylphosphatidyl glycérol (DMPG) ou le dipalmytoylphosphatidyl glycérol (DPPG).

6) Compositions selon la revendication 4 caractérisées en ce que l'acide phosphatidique est choisi parmi les sels de sodium de l'acide dilauroyl glycéro phosphatidique (DLPA), de l'acide dimyristoyl glycéro phosphatidique (DMPA) ou de l'acide dipalmytoyl glycéro phosphatidique (DPPA).

7) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que le rapport pondéral entre la phosphatidylcholine ou la lécithine et le phosphatidyl glycérol ou l'acide phosphatidique est de préférence compris entre 500 et 3 .

8) Compositions selon la revendication 7 caractérisée en ce que le rapport pondéral est de préférence compris entre 100 et 10.

9) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que le pH de la formulation est ajusté entre 3 et 7 par addition d'acide.

10) Compositions selon la revendication 9 caractérisées en ce que l'acide est choisi parmi l'acide chlorhydrique, citrique ou l'acide ascorbique.

11) Compositions selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'on ajoute un tampon qui est l'histidine.

12) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que l'isotonicité de la solution est ajustée par addition de glycérol.

13) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que la composition pondérale de la formulation est comprise dans les limites suivantes :

10	- phase huileuse	10 à 30%
	- lécithine ou phosphatidylcholine	0,6 à 5 %
	- phosphatidylglycérol	0,01 à 0,2%
	- glycérol	0 à 2.5%
	- éthanol	0 à 2%
15	- eau	qsp 100%

14) Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles sont administrées en bolus par voie intraveineuse.

15) Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce que les particules ont une taille comprise entre 100nm à 1 µm.

16) Procédé de préparation des compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'émulsion est réalisée à l'aide d'un appareil de microfluidisation ou d'un homogénéiseur haute pression.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/001410

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K47/24	A61K47/44 A61K9/00 A61K9/107
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/014048 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 17 February 2005 (2005-02-17) page 9 page 14 claims	1-16
A	EP 1 498 120 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 19 January 2005 (2005-01-19) page 10 table 3	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
* A * document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance * E * earlier document but published on or after the international filing date * L * document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) * O * document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means * P * document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		* T * later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention * X * document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone * Y * document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. * & * document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 13 mai 2009		Date of mailing of the international search report 19/05/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Boulois, Denis

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001410

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005014048	A	17-02-2005	AT 405293 T	15-09-2008
			AU 2004262495 A1	17-02-2005
			BR PI0412740 A	26-09-2006
			CA 2532566 A1	17-02-2005
			CN 1822859 A	23-08-2006
			EP 1498143 A1	19-01-2005
			KR 20060052834 A	19-05-2006
			MX PA06000633 A	19-04-2006
			US 2009069411 A1	12-03-2009
			US 2005025792 A1	03-02-2005
EP 1498120	A	19-01-2005	AT 388701 T	15-03-2008
			AU 2004262496 A1	17-02-2005
			BR PI0412759 A	26-09-2006
			CA 2532667 A1	17-02-2005
			CN 1826110 A	30-08-2006
			DE 602004012413 T2	12-03-2009
			DK 1648440 T3	14-07-2008
			WO 2005013968 A1	17-02-2005
			ES 2303642 T3	16-08-2008
			KR 20060037370 A	03-05-2006
			MX PA06000636 A	19-04-2006
			PT 1648440 E	24-06-2008
			US 2005070496 A1	31-03-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001410

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K47/24 A61K47/44 A61K9/00 A61K9/107

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2005/014048 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 17 février 2005 (2005-02-17) page 9 page 14 revendications	1-16
A	EP 1 498 120 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 19 janvier 2005 (2005-01-19) page 10 tableau 3	1-6

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 mai 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/05/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, Denis

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001410

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005014048	A	17-02-2005	AT 405293 T	15-09-2008
			AU 2004262495 A1	17-02-2005
			BR PI0412740 A	26-09-2006
			CA 2532566 A1	17-02-2005
			CN 1822859 A	23-08-2006
			EP 1498143 A1	19-01-2005
			KR 20060052834 A	19-05-2006
			MX PA06000633 A	19-04-2006
			US 2009069411 A1	12-03-2009
			US 2005025792 A1	03-02-2005
EP 1498120	A	19-01-2005	AT 388701 T	15-03-2008
			AU 2004262496 A1	17-02-2005
			BR PI0412759 A	26-09-2006
			CA 2532667 A1	17-02-2005
			CN 1826110 A	30-08-2006
			DE 602004012413 T2	12-03-2009
			DK 1648440 T3	14-07-2008
			WO 2005013968 A1	17-02-2005
			ES 2303642 T3	16-08-2008
			KR 20060037370 A	03-05-2006
			MX PA06000636 A	19-04-2006
			PT 1648440 E	24-06-2008
			US 2005070496 A1	31-03-2005