(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
3 juillet 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/053431 A2

(51) Classification internationale des brevets[7] :
A61K 31/397, 47/14, 9/48

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/04514

(22) Date de dépôt international :
20 décembre 2002 (20.12.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01 16638 21 décembre 2001 (21.12.2001) FR

(71) Déposant : **AVENTIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventeurs: **COTÉ, Sophie**; 22 rue Pasteur, F-92160 ANTONY (FR). **BOBINEAU, Valérie**; 14 bis rue du Clos de Massy, F-92160 ANTONY (FR). **PERACCHIA, Maria-Teresa**; 18 rue Cuvier, F-75005 PARIS (FR).

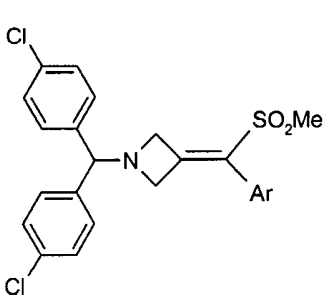
(74) Mandataire : **LOBJOIS, Françoise**; AVENTIS PHARMA S.A., Direction Brevets, 20 avenue Raymond Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

(81) États désignés *(national)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

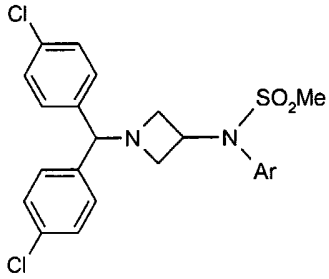
[Suite sur la page suivante]

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON AZETIDINE DERIVATIVES

(54) **Titre :** COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE DERIVES D'AZETIDINE



(Ia)



(Ib)

(57) **Abstract:** The invention concerns a stable pharmaceutical composition comprising at least an azetidine derivative of general formula (Ia) or (Ib), wherein: Ar is aromatic or heteroaromatic group optionally substituted by one or several C_1-C_4 alkyl, halogen, NO_2, CN, C_1-C_4 alkoxy or OH, optionally combined with another active principle capable of potentiating the effects of the azetidine derivative of general formula (Ia) or (Ib), in a system comprising not more than two main excipients selected among a non-ionic surfactant with hydrophilic character capable of solubilizing the azetidine derivative of general formula (Ia) or (Ib) and optionally the active principle potentiating the effects of the azetidine derivative, and capable of causing the formation of a colloidal system, optionally with addition of a second lipophilic excipient, stabilizing the formulation. The pharmaceutical compositions comprising azetidine derivatives of formulae (Ia) or (Ib) are particularly useful because of the high affinity of said derivatives for cannabinoid receptors.

(57) **Abrégé :** Composition pharmaceutique stable comprenant au moins un dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) dans laquelle Ar est un groupement aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs (C1-C4)alkyle, halogène, NO2, CN, (C1-C4)alkoxy ou OH, éventuellement en association avec un autre principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), dans un système comprenant au plus 2 excipients principaux choisis parmi un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal, additionné éventuellement d'un second excipient de nature lipophile, stabilisant la formulation.Les compositions pharmaceutiques comprenant des dérivés d'azétidine de formules (Ia) ou (Ib) sont particulièrement intéressantes du fait de la forte affinité de ces dérivés pour les récepteurs cannabinoïdes.

WO 03/053431 A2

(84) États désignés *(régional)* **:** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

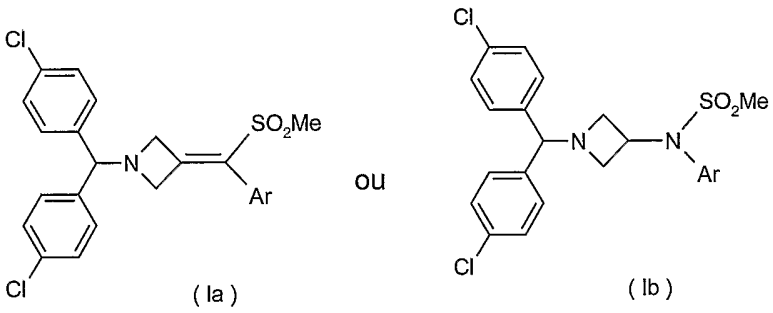
— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

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.

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE DERIVES D'AZETIDINE

La présente invention concerne des formulations stables de dérivés d'azétidine.

Les dérivés d'azétidine utilisés dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être désignés par la formule générale (Ia) ou (Ib) ci-après :



(Ia) (Ib)

dans lesquelles Ar est un groupement aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs (C1-C4)alkyl, halogène, NO_2, CN, (C1-C4)alkoxy ou OH.

Dans la définition des dérivés d'azétidine ci-dessus, on entend notamment par groupement aromatique un groupement phényle, naphtyle, par groupement hétéroaromatique un groupement pyridyle, furyle, thiényle, thiazolyle, imidazolyle, oxazolyle et par halogène le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

Dans les demandes de brevets WO 00/15609, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 99/01451 ont été décrits des dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) ainsi que leurs applications. Notamment, ces dérivés d'azétidine sont particulièrement intéressants pour leur forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et particulièrement les récepteurs du type CB1.

Malheureusement les dérivés d'azétidine sont des produits très peu hydrosolubles.

Jusqu'à présent il était envisagé d'administrer les dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), notamment par voie orale, sous forme de comprimés dans des formulations comprenant entre autres de la cellulose, du lactose ainsi que d'autres excipients. Cependant de telles formulations ne sont pas toujours suffisamment bien adaptées à ces produits peu hydrosolubles du fait d'une trop faible biodisponibilité.

De nombreux documents décrivent des systèmes propres à solubiliser et/ou à améliorer la biodisponibilité de principes actifs hydrophobes. Cependant, les systèmes expérimentés se sont avérés jusqu'à présent inefficaces pour la

préparation de compositions pharmaceutiques contenant des dérivés d'azétidine définis ci-dessus, stables, biodisponibles et dans lesquelles le dérivé d'azétidine est solubilisé à une concentration efficace.

Notamment, J. Pharm Sciences, 89(8), 967 (2000) et Pharmaceutical Technology Europe, p. 20, septembre 2000 mentionnent la formulation de principes actifs peu solubles dans l'eau, dans des triglycérides à chaines moyennes. Cependant les essais pratiqués avec des formulations à base de Miglyol®, ont donné des résultats insuffisants du point de vue de leur biodisponibilité.

Par ailleurs, la demande internationale WO 95/24893 décrit des compositions comprenant une huile digestible, un tensio-actif lipophile et un tensio-actif hydrophile destinées à la formulation de principes actifs hydrophobes et à l'amélioration de leur biodisponibilité. Malheureusement les dérivés d'azétidine ci-dessus se sont montrés trop peu biodisponibles dans ce type de formulation. Notamment, la formulation de tels dérivés d'azétidine dans un système Miglyol®/Capryol®/Cremophor® s'est également montrée insuffisante in vivo du point de vue pharmacocinétique.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que l'on peut préparer des compositions pharmaceutiques stables chimiquement et physiquement, comprenant un dérivé de formule générale (Ia) ou (Ib), éventuellement en association avec un autre principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), dans un système comprenant au plus 2 excipients principaux choisis parmi un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et de provoquer la formation d'un système colloïdal, additionné éventuellement d'un second excipient de nature lipophile, stabilisant la formulation.

Selon l'invention, des compositions préférées comprennent :

- au moins un principe actif de formule générale (Ia) ou (Ib),
- éventuellement un autre principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib),
- un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal,
- éventuellement un agent tensio-actif à caractère lipophile ayant une HLB inférieure à 10, et stabilisant la composition,

- éventuellement des additifs complémentaires choisis parmi des agents stabilisants, des agents conservateurs, des agents permettant d'adapter la viscosité, ou des agents pouvant modifier par exemple les propriétés organoleptiques.

Selon l'invention, l'agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal, peut être choisi parmi des agents solides ou semi-solides, fondant à basse température (T°C < 60°C), ou parmi des agents liquides, dont la HLB est comprise entre 10 et 20, tels que des glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras saturés.

Il est entendu que, dans la définition ci-dessus, les acides gras saturés peuvent contenir de 6 à 18 atomes de carbone, et que lesdits glycérides de polyéthylène glycol (PEG) et d'acides gras saturés peuvent être d'origine naturelle ou synthétique.

A titre d'exemple, l'agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile, peut être choisi parmi des agents comme le Labrasol® [caprylcaproyl macrogol-8 glycéride], les Gélucire® : Gélucire 44/14, Gélucire 50/13, [lauroyl (ou stéaroyl, palmitoyl) macrogol-32 glycéride].

Selon un mode préféré de l'invention, la composition peut comprendre également un agent un agent tensio-actif à caractère lipophile ayant une HLB inférieure à 10, et stabilisant la composition. Cet agent peut être choisi parmi les agents capables d'améliorer la solubilisation du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et si nécessaire, du principe actif associé. Selon l'invention, cet agent peut être choisi parmi les glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras, notamment d'acides gras insaturés, parmi les esters de polyéthylèneglycol et d'acides gras, ou parmi les esters d'acides gras et de sorbitol. Etant entendu que les acides gras ci-avant peuvent contenir de 6 à 18 atomes de carbone.

A titre d'exemple l'agent peut être choisi parmi l'acide oléique, parmi les Labrafil® [oléoyl (ou linoléoyl) macrogol-8 glycérides] par exemple le Labrafil M1944CS, le Capryol90® (monocaprylate de polyéthylène glycol), ou le Span 20® (monolaurate de sorbitol). La présente liste étant donnée à titre non limitatif.

Parmi les excipients cités ci-dessus plus particulièrement préférés sont notamment le Labrasol®, le Gélucire® ou le couple Labrafil®/Labrasol®.

Il a également été mis en évidence (mais non publié à la date de dépôt de la présente demande), que pour certains traitements comme par exemple l'obésité, il pouvait être avantageux d'administrer les dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) en même temps que la sibutramine qui provoque un effet de synergie dans la réduction de la consommation alimentaire.

La sibutramine et ses effets ont été décrits dans les références ci-après : WO 90/061110 ; D.H. RYAN et coll., Obesity Research, 3 (4), 553 (1995); H.C. JACKSON et coll., British Journal of Pharmacology, 121, 1758 (1997); G. FANGHANEL et Coll., Inter. J. Obes., 24 (2), 144 (2000); G.A. BRAY et coll., Obes. Res., 7(2), 189 (1999).

Par ailleurs pour d'autres traitements tels que la schizophrénie ou le traitement des désordres neurologiques comme la maladie de Parkinson, il peut être avantageux d'administrer les dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) en même temps qu'un ou plusieurs agents qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau. Ces associations permettent de potentialiser les effets d'une monothérapie dopaminergique (lévodopa, agonistes dopaminergiques, et inhibiteurs d'enzymes), et permettent de réduire les effets secondaires, en particulier les dyskinésies.

Parmi les agonistes dopaminergiques, on peut notamment citer les produits suivants : bromocriptine (Novartis), cabergoline (Pharmacia Corp.) adrogolide (Abbott Laboratories), BAM-1110(Maruko Seiyaku Co Ltd), Duodopa®(Neopharma), L-dopa, dopadose (Neopharma), CHF1512 (Chiesi), NeuroCell-PD (Diacrin Inc), PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn), ropinirole (GlaxoSmithKline Beecham), pramipexole (Boehringer Ingelheim) rotigotine (Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System), spheramine (Titan Pharmaceuticals), TV1203 (Teva pharmaceutical), uridine (Polifarma).

Il est entendu que les compositions comprenant en outre un principe actif autre que le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et capable d'en potentialiser les effets, peuvent contenir un produit tel que défini dans les paragraphes ci-dessus et que lesdites compositions entrent dans le cadre de la présente invention.

Selon l'invention, le principe actif de formule générale (Ia) ou (Ib) représente de 0,01 à 70% en poids de la composition totale. De préférence il représente de 0,05 à 50% en poids et plus particulièrement encore, de 0,1 à 20% en poids de la composition totale.

Il est entendu que la posologie peut varier selon le degré ou la nature de l'affection à traiter. Ainsi, la quantité de produit actif dans une composition selon l'invention sera

déterminée de telle manière qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De ce fait la quantité de dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) varie en fonction de sa solubilité dans le mélange et également en fonction du dosage approprié pour le traitement des patients.

Chez l'homme, les doses journalières administrées par voie orale sont généralement comprises entre 0,1 et 100 mg de dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib). Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influer sur l'efficacité du traitement. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,1 à 50 mg de produit actif.

Parmi les dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), plus particulièrement préférés sont les produits suivants :

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine) ;
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthylsulfonamide
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide

Il est entendu que les compositions selon l'invention, contenant ces produits, sont particulièrement préférées.

Dans l'alternative où l'on introduit un second principe actif, les compositions peuvent comprendre 0,2 à 15 mg dans le cas où le produit associé est la sibutramine. Cependant cette quantité pourra éventuellement être plus faible et varier de 0,2 à 10 mg.

Dans le cas où le produit associé est la L-dopa, les compositions peuvent comprendre 100 à 300 mg de ce second principe actif, de préférence 250 mg.

L'agent tensio-actif non ionique, à caractère hydrophile capable de provoquer la formation d'un système colloïdal peut représenter de 20 à 100 % par rapport au poids total des excipients présents dans la composition, de préférence de 40 à 100 % et plus particulièrement de 60 à 100 %.

Le cas échéant, lorsque la composition contient aussi un agent de nature lipophile ayant une HLB inférieure à 10, la quantité de cet agent à faible HLB peut représenter de 0,1 à 60% par rapport au poids total des excipients présents dans la composition, et plus particulièrement de 1 à 40 %.

Lorsque la composition comprend en plus certains additifs complémentaires, ces derniers peuvent être des agents stabilisants, des agents conservateurs, des agents permettant d'adapter la viscosité, ou des agents pouvant par exemple modifier les propriétés organoleptiques.

Les agents stabilisants peuvent être par exemple des agents anti-oxydants notamment choisis parmi l'α-tocophérol, le palmitate d'ascorbyl, le BHT (butyl hydroxy toluène), le BHA (butyl hydroxy anisole), le propyl gallate ou l'acide malique par exemple ;

Les agents de conservation peuvent être à titre d'exemple choisis parmi le métabisulfite de sodium, le propylène glycol, l'éthanol ou la glycérine ;

Parmi les agents capables d'adapter la viscosité, peuvent être cités par exemple des lécithines, des phospholipides, l'alginate de propylène glycol, l'alginate de sodium ou la glycérine ;

Les agents capables de modifier les propriétés organoleptiques de la composition sont à titre d'exemple l'acide malique, l'acide fumarique, la glycérine, la vanilline ou le menthol.

Lorsque de tels additifs sont utilisés, ces derniers peuvent constituer de 0,001 % à 5 % en poids de la composition totale.

Selon l'invention, la composition pharmaceutique peut être obtenue par mélange le cas échéant des excipients principaux (après chauffage si nécessaire, dans le cas des excipients solides ou semi-solides), puis si nécessaire mélange avec les additifs complémentaires, puis addition du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), et le cas échéant du principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), puis maintien sous agitation afin d'obtenir un mélange homogène.

La mise en oeuvre de ce procédé est décrite plus en détail ci-après dans les exemples.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter à l'état liquide, solide ou semi-pâteux.

Elles sont particulièrement adaptées pour une présentation sous forme de gélules ou de capsules molles, ou sous forme de solution buvable.

Les compositions selon l'invention sont particulièrement intéressantes du fait de leur bonne stabilité tant physique que chimique et de l'amélioration de la biodisponibilité qu'elles procurent lors de l'administration orale des dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib).

Particulièrement préférées sont les compositions comprenant :

- au moins un principe actif de formule générale (Ia) ou (Ib),
- un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal,
- éventuellement un agent tensio-actif à caractère lipophile ayant une HLB inférieure à 10, et stabilisant la composition,
- éventuellement des additifs complémentaires choisis parmi des agents stabilisants, des agents conservateurs, des agents permettant d'adapter la viscosité, ou des agents pouvant modifier par exemple les propriétés organoleptiques.

Selon une autre alternative de l'invention, les compositions préférées telles que définies ci-dessus, contenant au moins un principe actif de formule générale (Ia) ou (Ib), peuvent être administrées avant, simultanément ou après l'administration d'un principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib).
Il est entendu que les kits de présentation comprenant d'une part une composition préférée selon l'invention telle que définie ci-dessus et d'autre part une composition comprenant le principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), entrent aussi dans le cadre de la présente invention.
Il est également entendu que les kits de présentation peuvent contenir à titre de composition capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), des compositions comprenant de la sibutramine, ou comprenant un agent activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent des compositions selon la présente invention.

Exemple 1

Le mélange Labrasol/Labrafil M1944CS, ratio 60/40 (m/m) est préparé à température ambiante (20°C), par agitation magnétique pendant 15 minutes de 14,4 g de Labrasol et 9,6 g de Labrafil M1944CS dans un bécher. Une très bonne miscibilité est observée. 200 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine sont introduits dans un autre bécher, et complétés à 20 g par le mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 60/40, pour obtenir une concentration finale de 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine. Le mélange des 3 constituants est maintenu sous agitation magnétique (300 rpm) à température ambiante pendant 2 heures afin d'obtenir une dissolution complète de la 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine. La solution obtenue est répartie par fraction de 1g dans des flacons en verre scellés et conservés à 5°C.

Une stabilité chimique et physique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

Une amélioration des paramètres pharmacocinétiques d'au moins un facteur de 2,5 a été observée dans une comparaison à une composition de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine dans du Miglyol 812®.

Exemple 2

En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 16,8 g de Labrasol et 7,2 g de Labrafil M1944CS pour fabriquer le mélange Labrasol/Labrafil M1944CS au ratio 70/30 (m/m), on prépare une composition contenant 200 mg de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine complétés à 20 g par le mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 70/30, pour obtenir une concentration finale de 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine.

Une stabilité chimique et physique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

Cette composition a été testée dans un modèle in vitro, par comparaison à la composition de l'exemple 1. 400 mg de la composition ont été incubés dans 20 ml de milieu simulant le liquide gastrique (référence USP). Après une incubation de 2

heures à 37°C, un dosage CLHP a été effectué après filtration sur filtre 2µm, pour déterminer la stabilité colloïdale des formulations.
Le comportement de cette composition est équivalent au comportement de la composition de l'exemple 1.

Exemple 3

En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 19,2 g de Labrasol et 4,8 g de Labrafil M1944CS pour fabriquer le mélange Labrasol/Labrafil M1944CS au ratio 80/20 (m/m), on prépare une composition contenant 200 mg de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine complétés à 20 g par le mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 80/20, pour obtenir une concentration finale de 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine.

Une stabilité chimique et physique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

Cette composition a été testée dans un modèle in vitro, par comparaison à la composition de l'exemple 1. 400 mg de la composition ont été incubés dans 20 ml de milieu simulant le liquide gastrique (référence USP). Après une incubation de 2 heures à 37°C, un dosage CLHP a été effectué après filtration sur filtre 2µm, pour déterminer la stabilité colloïdale des formulations.
Le comportement de cette composition est équivalent au comportement de la composition de l'exemple 1.

Exemple 4

En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 21,6 g de Labrasol et 2,4 g de Labrafil M1944CS pour fabriquer le mélange Labrasol/Labrafil M1944CS au ratio 90/10 (m/m), on prépare une composition contenant 200 mg de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine complétés à 20 g par le mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 90/10, pour obtenir une concentration finale de 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine.

Une stabilité chimique et physique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

Cette composition a été testée dans un modèle in vitro, par comparaison à la composition de l'exemple 1. 400 mg de la composition ont été incubés dans 20 ml de milieu simulant le liquide gastrique (référence USP). Après une incubation de 2 heures à 37°C, un dosage CLHP a été effectué après filtration sur filtre 2µm, pour déterminer la stabilité colloïdale des formulations.
Le comportement de cette composition est équivalent au comportement de la composition de l'exemple 1.

Exemple 5

En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 24 g de Labrasol uniquement, on prépare une composition contenant 200 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine complétés à 20 g par du Labrasol, pour obtenir une concentration finale de 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine.

Une stabilité chimique et physique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

Cette composition a été testée dans un modèle in vitro, par comparaison à la composition de l'exemple 1. 400 mg de la composition ont été incubés dans 20 ml de milieu simulant le liquide gastrique (référence USP). Après une incubation de 2 heures à 37°C, un dosage CLHP a été effectué après filtration sur filtre 2 µm, pour déterminer la stabilité colloïdale des formulations.
Le comportement de cette composition est équivalent au comportement de la composition de l'exemple 1.

Exemple 6

En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 24 g de Gélucire 44/14 en remplacement du mélange Labrasol / Labrafil M1944CS. Le Gélucire 44/14 est préalablement fondu vers 55°C. 200 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine sont introduits dans un bécher, et complètés à 20 g avec le Gélucire 44/14, pour obtenir une concentration finale de 10 mg/g de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine. Le mélange des 2 constituants est maintenu sous agitation magnétique (300 rpm) à 50-55°C pendant 1 heure afin d'obtenir une dissolution

complète de 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine. La masse est répartie dans des gélules qui sont stockées une nuit au congélateur à -20°C. L'enveloppe des gélules est ensuite séparée de la masse solide contenue à l'intérieur à l'aide d'un cutter. Les échantillons sont conservés dans des flacons en verre scellés à 5°C.

Une stabilité chimique satisfaisante a été démontrée pendant 1 mois à 5°C.

Cette composition a été testée dans un modèle in vitro, par comparaison à la composition de l'exemple 1. 400 mg de la composition ont été incubés dans 20 ml de milieu simulant le liquide gastrique (référence USP). Après une incubation de 2 heures à 37°C, un dosage CLHP a été effectué après filtration sur filtre 2µm, pour déterminer la stabilité colloïdale des formulations.
Le comportement de cette composition est équivalent au comportement de la composition de l'exemple 1.

Exemple 7

Un mélange Labrasol / Labrafil M1944CS, ratio 60/40 (m/m) est préparé à température ambiante (20°C), par agitation magnétique pendant 15 minutes de 30 g de Labrasol et 20 g de Labrafil M1944CS dans un bécher. Une très bonne miscibilité est observée. 20 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthylène] azétidine sont introduits dans une fiole jaugée de 10 ml. Après avoir complété à 10 ml avec la quantité nécessaire de mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 60/40, le mélange des 3 constituants est maintenu sous agitation magnétique (500 rpm) à température ambiante pendant 2 heures afin d'obtenir une dissolution complète de la 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine. La solution obtenue est répartie par fraction de 2,5 ml dans des flacons en verre scellés et conservés à 5°C.

Cette formulation à la concentration de 2 mg/ml de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène] azétidine a été utilisée pour réaliser des études de pharmacocinétique chez le singe après administration par voie orale à une dose de 1 mg/kg. Pour ce faire cette solution a été diluée au dixième dans du jus de pomme pour faciliter l'administration à l'animal. L'émulsion obtenue après dilution est stable physiquement et chimiquement pendant au moins une heure.

Exemple 8

Un mélange Labrasol / Labrafil M1944CS, ratio 60/40 (m/m) est préparé à température ambiante (20°C), par agitation magnétique pendant 15 minutes de 30 g de Labrasol et 20 g de Labrafil M1944CS dans un bécher. Une très bonne miscibilité est observée. 20 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthyl-sulfonamide sont introduits dans une fiole jaugée de 10 ml. Après avoir complété à 10 ml avec la quantité nécessaire de mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 60/40, le mélange des 3 constituants est maintenu sous agitation magnétique (500 rpm) à température ambiante pendant 2 heures afin d'obtenir une dissolution complète de la N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthyl-sulfonamide. La solution obtenue est répartie par fraction de 2,5 ml dans des flacons en verre scellés et conservés à 5°C.

Cette formulation à la concentration de 2 mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthyl-sulfonamide a été utilisée pour réaliser des études de pharmacocinétique chez le singe après administration par voie orale à une dose de 1 mg/kg. Pour ce faire cette solution a été diluée au dixième dans du jus de pomme pour faciliter l'administration à l'animal. L'émulsion obtenue après dilution est stable physiquement et chimiquement pendant au moins une heure.

Exemple 9

Un mélange Labrasol/Labrafil M1944CS, ratio 60/40 (m/m) est préparé à température ambiante (20°C), par agitation magnétique pendant 15 minutes de 30 g de Labrasol et 20 g de Labrafil M1944CS dans un bécher. Une très bonne miscibilité est observée. 10 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide sont introduits dans une fiole jaugée de 10 ml. Après avoir complété à 10 ml avec la quantité nécessaire de mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 60/40, le mélange des 3 constituants est maintenu sous agitation magnétique (500 rpm) à température ambiante pendant 2 heures afin d'obtenir une dissolution complète de la N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide. La solution obtenue est répartie par fraction de 2,5 ml dans des flacons en verre scellés et conservés à 5°C.

Cette formulation à la concentration de 1mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide a été utilisée pour

réaliser des études de pharmacologie chez le rat après administration par voie orale à une dose de 1 mg/kg.

Exemple 10

En opérant comme précédemment à l'exemple 9, mais à partir de 30 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide complètés à 10 ml avec le mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 60/40, on prépare une solution à 3 mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide.

Cette formulation à la concentration de 3mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl) méthyl] azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide a été utilisée pour réaliser des études de pharmacologie chez le rat après administration par voie orale à une dose de 3 mg/kg.

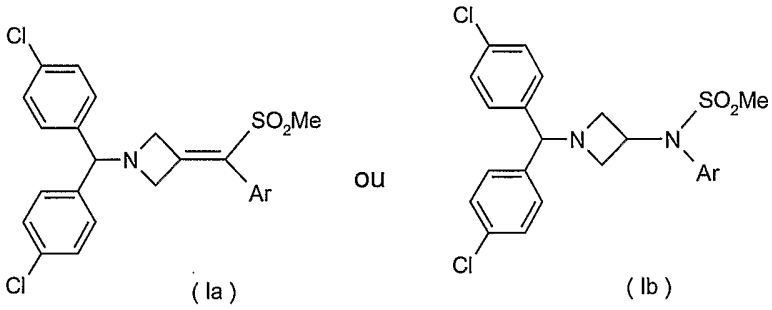
Exemple 11

En opérant comme précédemment à l'exemple 9, mais à partir de 50 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide complètés à 5 ml avec le mélange Labrasol / Labrafil M1944CS 60/40, on prépare une solution à 10 mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide.

Cette formulation à la concentration de 10 mg/ml de N-{1-[bis-(4-chlorophényl) méthyl] azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide a été utilisée pour réaliser des études de pharmacologie chez le rat après administration par voie orale à une dose de 10 mg/kg.

REVENDICATIONS

1 – Composition pharmaceutique stable comprenant au moins un dérivé d'azétidine de formule générale :



(Ia) (Ib)

dans laquelle Ar est un groupement aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs (C1-C4)alkyle, halogène, NO_2, CN, (C1-C4)alkoxy ou OH, éventuellement en association avec un autre principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), dans un système comprenant au plus 2 excipients principaux choisis parmi un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal, additionné éventuellement d'un second excipient de nature lipophile, stabilisant la formulation.

2 – Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- au moins un dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), selon la revendication 1,
- éventuellement un autre principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib),
- un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal,
- éventuellement un agent tensio-actif à caractère lipophile ayant une HLB inférieure à 10, et stabilisant la composition,
- éventuellement des additifs complémentaires choisis parmi des agents stabilisants, des agents conservateurs, des agents permettant d'adapter la

viscosité, ou des agents pouvant modifier par exemple les propriétés organoleptiques.

3 – Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- au moins un dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib), selon la revendication 1,
- un agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine le dérivé d'azétidine selon la revendication 1, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal,
- éventuellement un agent tensio-actif à caractère lipophile ayant une HLB inférieure à 10, et stabilisant la composition,
- éventuellement des additifs complémentaires choisis parmi des agents stabilisants, des agents conservateurs, des agents permettant d'adapter la viscosité, ou des agents pouvant modifier par exemple les propriétés organoleptiques.

4 – Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le groupement aromatique du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) est choisi parmi un groupement phényle ou naphtyle.

5 – Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le groupement hétéroaromatique est choisi parmi un groupement pyridyle, furyle, thiényle, thiazolyle, imidazolyle ou oxazolyle.

6 – Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) et le cas échéant le principe actif potentialisant les effets du dérivé d'azétidine, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal, est choisi parmi des glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras saturés, dont la HLB est comprise entre 10 et 20.

7 – Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que les glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras saturés sont des glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras saturés contenant de 6 à 18 atomes de carbone.

8 – Composition pharmaceutique selon la revendication 6 ou 7, caractérisée en ce que les glycérydes peuvent être d'origine naturelle ou synthétique.

9 – Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'excipient à caractère lipophile, stabilisant la composition, est choisi parmi les glycérides de polyéthylène glycol et d'acides gras insaturés, parmi les esters de polyéthylèneglycol et d'acides gras ou parmi les esters d'acides gras et de sorbitol, ayant une HLB inférieure à 10.

10 – Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le système comprenant au plus 2 excipients est constitué du Labrasol®, du Gélucire® ou du couple Labrafil®/Labrasol®.

11 – Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que le un principe actif dérivé d'azétidine, défini dans la revendication 1, est présent à raison de 0,01 à 70 % en poids de la composition totale.

12 – Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que l'agent tensio-actif non-ionique à caractère hydrophile capable de solubiliser le dérivé d'azétidine selon la revendication 1, et capable de provoquer la formation d'un système colloïdal, est présent à raison de 20 à 100 % par rapport au poids total des excipients dans la composition.

13 – Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que le cas échéant, agent à caractère lipophile, stabilisant la formulation, est présent à raison de 0,1 à 60 % par rapport au poids total des excipients dans la composition.

14 – Procédé de préparation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'on prépare le cas échéant le mélange de excipients principaux, après chauffage, si nécessaire, dans le cas des excipients solides ou semi-solides, puis le cas échéant, le mélange avec les additifs complémentaires, puis ajoute le dérivé d'azétidine défini selon la revendication 1, et le cas échéant le principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib) défini dans la revendication 1, puis maintient sous agitation afin d'obtenir un mélange homogène.

15 – Kit de présentation contenant une composition selon la revendication 3 et une composition comprenant un principe actif capable de potentialiser les effets du dérivé d'azétidine défini dans la revendication 1.

16 - Kit de présentation selon la revendication 15 contenant une composition selon la revendication 3 et une composition comprenant de la sibutramine.

17 - Kit de présentation selon la revendication 15 contenant une composition selon la revendication 3 et une composition comprenant un agent activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau.