

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 879 932

21 N° d'enregistrement national : 04 13937

51 Int Cl⁸ : A 61 K 31/397 (2006.01), A 61 P 3/00

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 27.12.04.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.06.06 Bulletin 06/26.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : AVENTIS PHARMA SA Société ano-
nyme — FR.

72 Inventeur(s) : PERACCHIA MARIA TERESA, GAU-
DEL GILBERT et COTE SOPHIE.

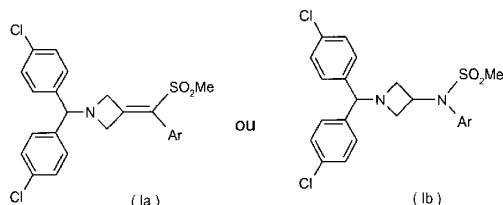
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 FORMULATIONS INJECTABLE OU ADMINISTRABLE PAR VOIE ORALE DE DERIVES D'AZETIDINE.

57 La présente invention concerne des formulations bi-
naires ou ternaires injectable ou administrable par voie ora-
le 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 :



dans lesquelles Ar est un groupement aromatique ou
hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plu-
sieurs (C1-C4)alkyl, halogène, NO₂, CN, (C1-C4)alkoxy ou
OH.

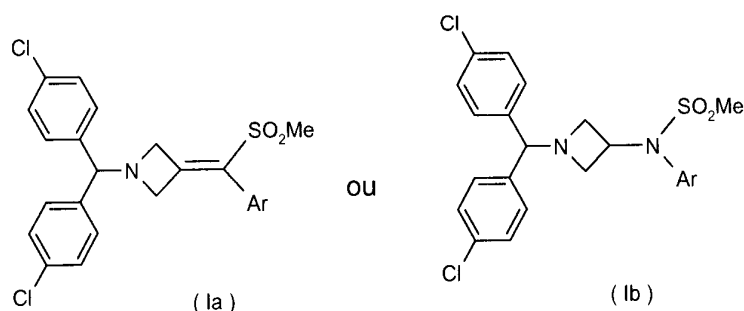
FR 2 879 932 - A1



FORMULATIONS INJECTABLE OU ADMINISTRABLE PAR VOIE ORALE DE
DERIVES D'AZETIDINE

La présente invention concerne des formulations injectable ou administrable par voie orale de dérivés d'azétidine.

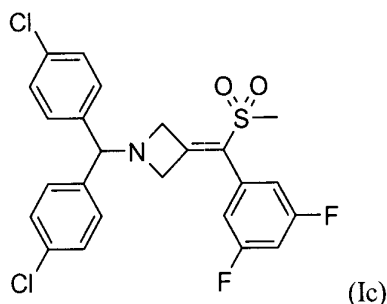
- 5 Les dérivés d'azétidine utilisés dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être désignés par la formule générale (Ia) ou (Ib) ci-après :



- dans lesquelles Ar est un groupement aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs (C1-C4)alkyl, halogène, NO₂, CN, (C1-C4)alkoxy ou OH.
- 10

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.

- 15 Le produit N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide est un produit spécifique de formule (Ia) et correspond à la formule spécifique (Ic)



- Dans les demandes de brevets WO 00/15609, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, ont été décrits des dérivés d'azétidine de formule générale (Ia) ou (Ib)
- 20

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.

- 5 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.
- 10 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
- 15 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 chaînes moyennes. Cependant les essais pratiqués avec des formulations à base de Miglyol®, ont donné des résultats
- 20 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
- 25 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.

Le produit étant très peu soluble, il est également très difficile d'envisager une formulation iv ou sous forme orale et liquide.

- 30 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), (Ib) et plus particulièrement (Ic) qui permet une délivrance du produit sous forme liquide administrable sous forme iv ou par voie orale, notamment buvable .

La présente invention concerne des formulations constituées soit par un système binaire soit par un système ternaire injectable ou administrable par voie orale pour l'homme.

La présente invention concerne un système binaire composé du principe actif de formule (Ia) ou (Ib) et de l'excipient le polysorbate 80 (POE (polyoxyde d'éthylène) monooleate) ou le solutol HS 15 (PEG(polyéthylène glycol) hydroxystearate).

Plus particulièrement, la présente invention concerne un système binaire composé du principe actif le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide et de l'excipient le polysorbate 80 (POE monooleate) ou le solutol HS 15 (PEG hydroxystearate).

La présente invention concerne également un système ternaire composé du principe actif de formule (Ia) ou (Ib), du tensioactif le polysorbate 80 (POE monooleate) ou le solutol HS 15 (PEG hydroxystearate) et du co-solvant l'éthanol, le PEG 400 ou le propylène glycol.

Plus particulièrement, la présente invention concerne un système ternaire composé du principe actif le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, du tensioactif le polysorbate 80 (POE monooleate) ou le solutol HS 15 (PEG hydroxystearate) et du co-solvant l'éthanol, le PEG 400 ou le propylène glycol.

La caractérisation physico-chimique de ces formulations a démontré leur capacité de solubilisation du N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide en milieu aqueux jusqu'à 3mg/ml en comparaison avec une solubilité du N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide dans l'eau inférieure à 0,2µg/ml.

Selon l'invention, le principe actif de formule générale (Ia) ou (Ib) représente de 0,01 à 60 % en poids de la composition totale. De préférence il représente de 0,1 à 20% en poids et plus particulièrement encore, de 0,1% à 5% en poids de la composition totale. Pour une formulation pour la voie iv, dans laquelle le principe actif est

complètement dissout et solubilisé en milieu physiologique simulé), ledit principe actif représente au maximum 5% de la composition totale. Pour une formulation administrable par voie orale, le principe actif peut être à l'état dispersé, et peut représenter jusqu'à 60% en poids de la composition totale.

- 5 Selon l'invention, ledit co-solvant représente de 1 à 70% par rapport au poids total de la composition pharmaceutique. De préférence il représente de 10 à 50% en poids, et plus particulièrement encore, de 20 à 40% en poids de la composition totale.

- 10 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.

- 15 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).

- 20 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 influencer sur l'efficacité du traitement. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,1 à 100 mg de produit actif.

- 25 Selon l'invention, le principe actif de formule (Ia) ou (Ib) est dispersé dans le tensioactif ou dans un mélange tensioactif/co-solvant. Dans le cas du Solutol HS15 (solide à température ambiante), l'excipient sera fondu préalablement à 40-50°C, et mélangé en suite à un co-solvant ou directement au principe actif. Le tout est maintenu sous agitation mécanique jusqu'à une homogénéisation complète. Différents dosages peuvent être préparés, en fonction du ratio initial principe actif/excipient(s). Pour un usage injectable, le dosage en principe actif ne pourra pas être supérieur à la valeur de solubilité du principe actif dans l'excipient ou dans le mélange excipient/co-solvant.

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

Exemple 1 :

Système binaire avec Solutol HS15 : le principe actif (20 mg/g excipient) est dispersé dans le Solutol HS15, puis maintenu sous agitation mécanique jusqu'à dissolution complète. Le Solutol HS15 (solide à température ambiante) a été
5 préalablement fondu à 40-50°C. La formulation finale (concentrât) est solide à température ambiante, et doit être fondue avant dilution avec un milieu isotonique et administration par voie iv. La formulation solide (concentrât) est stable chimiquement au moins 6 mois à 5°C. La formulation diluée (prête à l'emploi) est stable chimiquement et physiquement au moins 6 heures après dilution avec un
10 milieu isotonique (glucose 5%).

Exemple 2 :

Système binaire avec Polysorbate 80 : le principe actif (10 mg/g excipient) est dispersé dans le Polysorbate 80, puis maintenu sous agitation mécanique jusqu'à dissolution complète. Le Polysorbate a été préalablement chauffé à 40 °C pour
15 réduire sa viscosité. La formulation finale (concentrât) est liquide mais visqueuse à température ambiante. La formulation diluée (prête à l'emploi) est stable physiquement au moins 6 heures après dilution avec un milieu isotonique (glucose 5%).

Exemple 3 :

20 Système ternaire avec Solutol HS15/ethanol 20% : le principe actif (10 mg/g excipient) est dispersé dans le mélange Solutol HS15/ethanol 80:20 (w/w), puis maintenu sous agitation mécanique jusqu'à dissolution complète. Le Solutol HS15 (solide à température ambiante) a été préalablement fondu à 40-50°C. La formulation finale (concentrât) est liquide à température ambiante, et stable chimiquement au
25 moins 8 mois à 5°C. La formulation diluée (prête à l'emploi) est stable chimiquement et physiquement au moins 24 heures après dilution avec un milieu isotonique (glucose 5%).

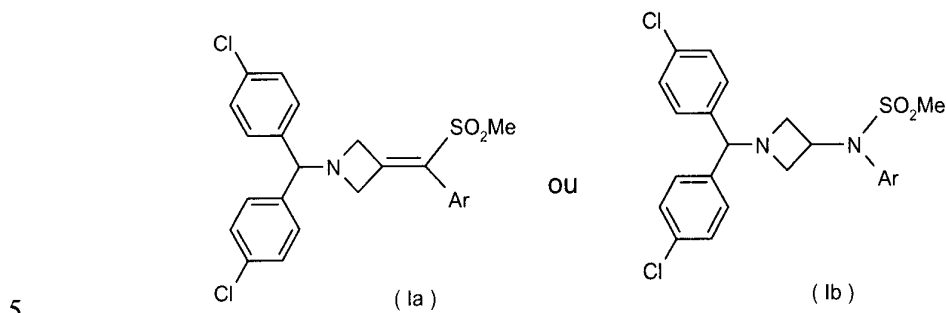
Exemple 4 :

Système ternaire avec Solutol HS15/ propylene glycol 30%: le principe actif (10
30 mg/g excipient) est dispersé dans le mélange Solutol HS15/ propylene glycol 70:30 (w/w), puis maintenu sous agitation mécanique jusqu'à dissolution complète. Le Solutol HS15 (solide à température ambiante) a été préalablement fondu à 40-50°C. La formulation finale (concentrât) est liquide à température ambiante, et stable chimiquement au moins 8 mois à 5°C. La formulation diluée (prête à l'emploi) est

stable chimiquement et physiquement au moins 24 heures après dilution avec un milieu isotonique (glucose 5%).

REVENDICATION

1. Composition pharmaceutique injectable ou administrable par voie orale caractérisée en ce qu'elle est constituée d'un système composé du principe actif de formule (Ia) ou (Ib)



10 dans lesquelles Ar est un groupement aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs (C1-C4)alkyl, halogène, NO₂, CN, (C1-C4)alkoxy ou OH et de l'excipient le polysorbate 80 (POEmonooleate) ou le solutol HS 15 (PEG hydroxystearate), et éventuellement du co-solvant l'éthanol, le PEG 400 ou le propylène glycol.

15 2. Composition pharmaceutique injectable ou administrable par voie orale caractérisée en ce qu'elle est constituée d'un système binaire composé du principe actif le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide et de l'excipient le polysorbate 80 (POE monooleate) ou le solutol HS 15 (PEG hydroxystearate).

20 3. Composition pharmaceutique injectable ou administrable par voie orale caractérisée en ce qu'elle est constituée d'un système ternaire composé du principe actif le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, du tensioactif le polysorbate 80 (POE monooleate) ou le solutol HS 15 (PEGhydroxystearate) et du co-solvant l'éthanol, le PEG 400 ou le propylène glycol.

4. Composition pharmaceutique injectable ou administrable par voie orale selon la revendication 1, 2 ou 3 caractérisée en ce que le principe actif est présent à raison de 0,01 à 60 % par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.

5. Composition pharmaceutique injectable ou administrable par voie orale selon la revendication 4 caractérisée en ce que le principe actif est présent à raison de 0,1 à 5 % par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.
6. Composition pharmaceutique injectable ou administrable par voie orale selon la revendication 1 ,3 ,4 ou 5 caractérisée en ce que le co-solvant est présent à raison de 1 à 70% par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.
7. Composition pharmaceutique injectable ou administrable par voie orale selon la revendication 6 caractérisée en ce que le co-solvant est présent à raison de 20 à 40% par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 659310
FR 0413937

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 03/053431 A (AVENTIS PHARMA S.A) 3 juillet 2003 (2003-07-03) * page 1, ligne 1 - ligne 12 * * page 3, ligne 5 - ligne 18 * * page 4, ligne 30 - ligne 33 * * page 5, ligne 12 - ligne 21 * * page 6, ligne 32 - page 7, ligne 17 * * exemples 5,6 *	1-7	A61K31/397 A61P3/0097
Y	STRICKLEY R G: "SOLUBILIZING EXCIPIENTS IN ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 21, no. 2, février 2004 (2004-02), pages 201-230, XP009035738 ISSN: 0724-8741 * page 207, colonne 2 * * page 209, colonne 1, alinéa 3 * * page 214, colonne 2, alinéa 2 * * page 225, colonne 2, alinéa 4 *	1-7	
Y	THAYSEN G: "Applications of Solutol HS 15" BASF EXACT, [Online] novembre 1999 (1999-11), page 7, XP002334418 Extrait de l'Internet: URL: http://www.pharma-solutions.basf.com/(3ydekz45qvca5pr1ctz4fw55)/pdf/ExAct/solutol_hs_15/09007ac78000e87a.pdf [extrait le 2005-07-04] * le document en entier *	1-7	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 juillet 2005		Albrecht, S	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 659310
FR 0413937

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	BASF: "Solutol HS 15" PHARMA SOLUTIONS, [Online] août 2004 (2004-08), pages 1-8, XP002334419 Extrait de l'Internet: URL: http://www.pharma-solutions.basf.com/(3ydekz45qvca5pr1ctz4fw55)/pdf/statements/Technical%20Information/Pharma%20Solutions/Solutol%20HS%2015.pdf [extrait le 2005-07-04] * le document en entier * -----	1-7	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 juillet 2005		Albrecht, S	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0413937 FA 659310**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **04-07-2005**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03053431 A	03-07-2003	FR 2833842 A1	27-06-2003
		AU 2002364866 A1	09-07-2003
		BR 0215048 A	03-11-2004
		CA 2470443 A1	03-07-2003
		CN 1602206 A	30-03-2005
		EP 1458413 A2	22-09-2004
		WO 03053431 A2	03-07-2003
		HR 20040575 A2	31-10-2004
		HU 0402586 A2	29-03-2005
		US 2003139386 A1	24-07-2003
