



(22) 1995/02/02

(43) 1995/08/04

(45) 2001/07/03

(72) Andre, Frédéric, FR

(72) Avril, Véronique, FR

(72) Montel, Jean, FR

(73) SANOFI-SYNTHELABO, FR

(51) Int.Cl.⁶ A61K 47/28, A61K 9/10, A61K 38/05

(30) 1994/02/03 (94.01195) FR

(54) **SOLUTIONS AQUEUSES CONCENTREES D'ARGATROBAN**

(54) **CONCENTRATED AQUEOUS ARGATROBAN SOLUTIONS**

(57) Solutions aqueuses concentrées d'argatroban contenant de l'argatroban, un agent formateur de micelles et une substance lipophile.

2141704

ABRÉGÉ DESCRIPTIF

Solutions aqueuses concentrées d'argatroban contenant de l'argatroban, un agent formateur de micelles et une substance lipoïde.

La présente invention a pour objet une nouvelle formulation galénique de l'argatroban.

L'argatroban, inhibiteur synthétique de la thrombine, est un composé peu soluble dans l'eau (environ 1 mg/ml).

Or, dans certaines indications thérapeutiques, les dosages requis nécessitent l'administration de plusieurs centaines de millilitres par jour lorsque l'argatroban est sous la forme d'une simple solution aqueuse.

10

Pour limiter les volumes administrés, on peut employer certains agents permettant d'augmenter la concentration des solutions.

15 On a étudié par exemple la possibilité d'utiliser de faibles quantités d'éthanol, de propylène-glycol ou de polyéthylène-glycol ou des agents tensio-actifs tels que les esters du sorbitan ou les dérivés polyoxyéthylés de l'huile de ricin.

20 Certains de ces agents ont permis d'augmenter la solubilité de l'argatroban.

Cependant, pour toutes les solutions obtenues, d'importants problèmes de tolérance locale et/ou de réactions générales de type anaphylactique se sont posés.

25

Une nouvelle formulation galénique de l'argatroban, améliorant sa solubilité dans l'eau, a donc été mise au point par adaptation de la technique des micelles mixtes.

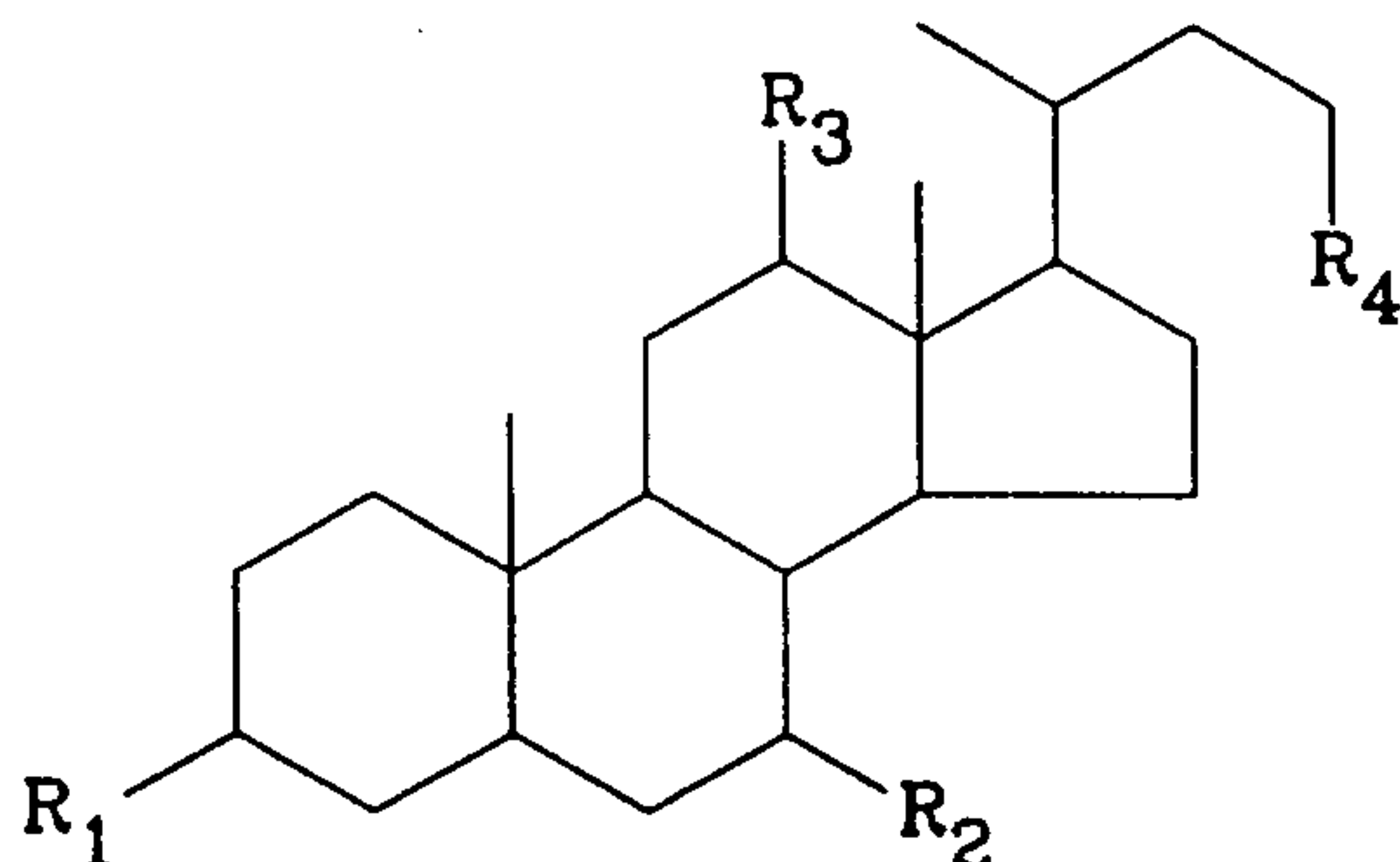
30 Cette formulation associe à l'argatroban, un agent formateur de micelles et une substance lipoïde, telle un phosphatide.

Elle peut également contenir les additifs habituellement utilisés dans la préparation des formes pharmaceutiques liquides, tels qu'agents d'osmolarité, agents tampons, antioxydants et conservateurs, ou les additifs nécessaires à la préparation d'une forme desséchée (obtenue par cryodes-

35 sication, nébulisation, atomisation ...) conduisant, après reconstitution, à une forme liquide.

Comme agents formateurs de micelles, on utilise par exemple les dérivés d'acide cholique de formule générale (I)

5



(I)

10

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent, indépendamment les uns des autres, des atomes d'hydrogène, des groupes hydroxy ou des groupes céto exocycliques et R_4 représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy lié par une liaison amide au groupe amino d'un acide aminé, et pouvant contenir une ou deux doubles liaisons dans le squelette stéroïdique, par exemple en positions 7-8, 11-12 ou 9-11.

20

On utilise plus particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les valeurs suivantes :

- 25 $R_1, R_2, R_3 = OH, R_4 = COOH,$
 $R_1, R_2, R_3 = OH, R_4 = CONH-CH_2-COOH,$
 $R_1, R_2, R_3 = OH, R_4 = CONH-CH_2-CH_2-SO_3H,$
 $R_1, R_3 = OH, R_2 = H, R_4 = COOH,$
 $R_1, R_3 = OH, R_2 = H, R_4 = CONH-CH_2-COOH,$
 30 $R_1, R_3 = OH, R_2 = H, R_4 = CONH-CH_2-CH_2-SO_3H,$
 $R_1, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = COOH,$
 $R_1, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = CONH-CH_2-COOH,$
 $R_1, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = CONH-CH_2-CH_2-SO_3H.$

35 On peut également utiliser les composés de formule (I) sous forme de sels, en particulier de sels de métal alcalin, de préférence de sels de sodium.

Comme substances lipoides, on utilise en particulier les

composés suivants :

- phosphatidylcholines
 - phosphatidyléthanolamine
 - phosphatidylinositol
 - 5 - phosphatidylsérines
 - diphosphatidylglycérol
 - glycérine éther-phosphatides
 - plasmalogènes
 - sphingomyéline
 - 10 - sulphatides et monoglycérides,
- de préférence les phosphatides, et plus spécialement les phosphatidylcholines.

L'agent formateur de micelles peut être un mélange de deux ou
15 plusieurs dérivés d'acide cholique. On peut également
utiliser un mélange de deux ou plusieurs substances lipoïdes.

Le rapport molaire entre la partie lipoïde (composé pur ou
mélange) et la partie formateur de micelles (composé pur ou
20 mélange) peut varier de 0,1/1 à 2/1, ce rapport étant de
préférence choisi entre 0,5/1 et 1,5/1.

La concentration finale en agent formateur de micelles dans
la formulation pharmaceutique selon l'invention, variable en
25 fonction de la concentration en argatroban recherchée, est
généralement comprise entre 0,01 et 0,5 M.

Les solutions d'argatroban selon l'invention peuvent être
préparées par les méthodes suivantes :

30

1. dissolution de tous les constituants dans l'eau, sous
agitation vigoureuse.

2. dissolution des constituants des micelles mixtes dans un
35 solvant organique plus ou moins dilué, puis évaporation du
solvant, reprise du résidu par de l'eau dans laquelle ont
éventuellement été ajoutés les autres excipients nécessaires
à l'ajustement du pH, de l'osmolarité et/ou nécessaires à la
stabilité de la solution et enfin incorporation de

l'argatroban sous agitation.

3. dissolution de l'argatroban et des constituants des micelles dans un solvant organique puis évaporation du solvant et reprise du résidu par de l'eau dans laquelle ont éventuellement été ajoutés les autres excipients tels que mentionnés en 2.

Les solutions ainsi obtenues ont une concentration en argatroban supérieure à 1 mg/ml et, plus particulièrement, comprise entre 1 mg/ml et 21 mg/ml.

A une solution obtenue par l'une des méthodes décrites ci-dessus, on peut ajouter une ou plusieurs substances telles que oses, oligosaccharides, polyalcools, acides aminés, polymères tels que polyvinylpyrrolidone, gélatine, dextran, albumine ..., à des concentrations comprises entre 0,1 et 20 %.

La préparation est ensuite désséchée par atomisation ou par lyophilisation.

Le matériau solide ainsi obtenu, conservé en récipient étanche sous atmosphère contrôlée, est solubilisé extemporanément par adjonction d'un solvant approprié tel que l'eau pour préparations injectables.

On obtient ainsi une solution limpide de concentration comprise entre 1 et 21 mg/ml.

Les exemples suivants illustrent la présente invention :

30 Exemple 1

On dissout 1,2 g de lécithine d'oeuf purifiée, 0,7 g de glycocholate de sodium et 0,125 g d'argatroban dans 75 mg d'éthanol à 95 % sous agitation magnétique. On évapore ensuite l'éthanol sous pression réduite, puis on reprend le résidu sous agitation, à température ambiante, par 25 ml de tampon phosphate 0,06 M (pH = 6). On obtient une solution limpide, de concentration 5 mg/ml.

Cette solution conservée à 4°C est stable pendant plusieurs

— semaines.

Exemple 2

5 On dissout 0,750 g de lécithine d'oeuf purifiée et 0,490 g de glycocholate de sodium dans 10 ml d'éthanol à 95 %. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on dissout le résidu dans 15 ml de tampon phosphate 0,06M (pH = 6) et on ajoute 0,100 g d'argatroban sous agitation vigoureuse. On
10 maintient l'agitation pendant quelques heures sous barbotage d'azote puis on ajuste le volume à 20 ml par addition de tampon phosphate. On obtient une solution de concentration 5 mg/ml.

15 Exemple 3

Selon le procédé de l'exemple 2, on prépare une solution contenant 0,1 M de glycocholate de sodium et 0,1 M de phosphatidylcholine, puis on ajoute un excès d'argatroban, on
20 agite la suspension pendant 48 heures et on filtre sur membrane de porosité 0,22 μ m. On obtient une solution de concentration 11,3 mg/ml.

Exemple 4

25

Selon le procédé de l'exemple 3, en utilisant une solution contenant 0,075 M de glycocholate de sodium, on obtient une solution de concentration 9 mg/ml.

30 Exemple 5

Selon le procédé de l'exemple 3, en utilisant une solution contenant 0,15 M de glycocholate de sodium et 0,15 M de phosphatidylcholine, on obtient une solution de concentration
35 16,9 mg/ml.

Exemple 6

Selon le procédé de l'exemple 3, en utilisant une solution

contenant 0,15 M de phosphatidylcholine et 0,15M de taurocholate de sodium, on obtient une solution de concentration 13 mg/ml.

5 Exemple 7

Selon le procédé de l'exemple 3, en utilisant 0,15 M d'un mélange contenant 65 % de taurocholate de sodium et 35 % de glycocholate de sodium et 0,15 M de phosphatidylcholine, on obtient une solution de concentration 20,6 mg/ml.

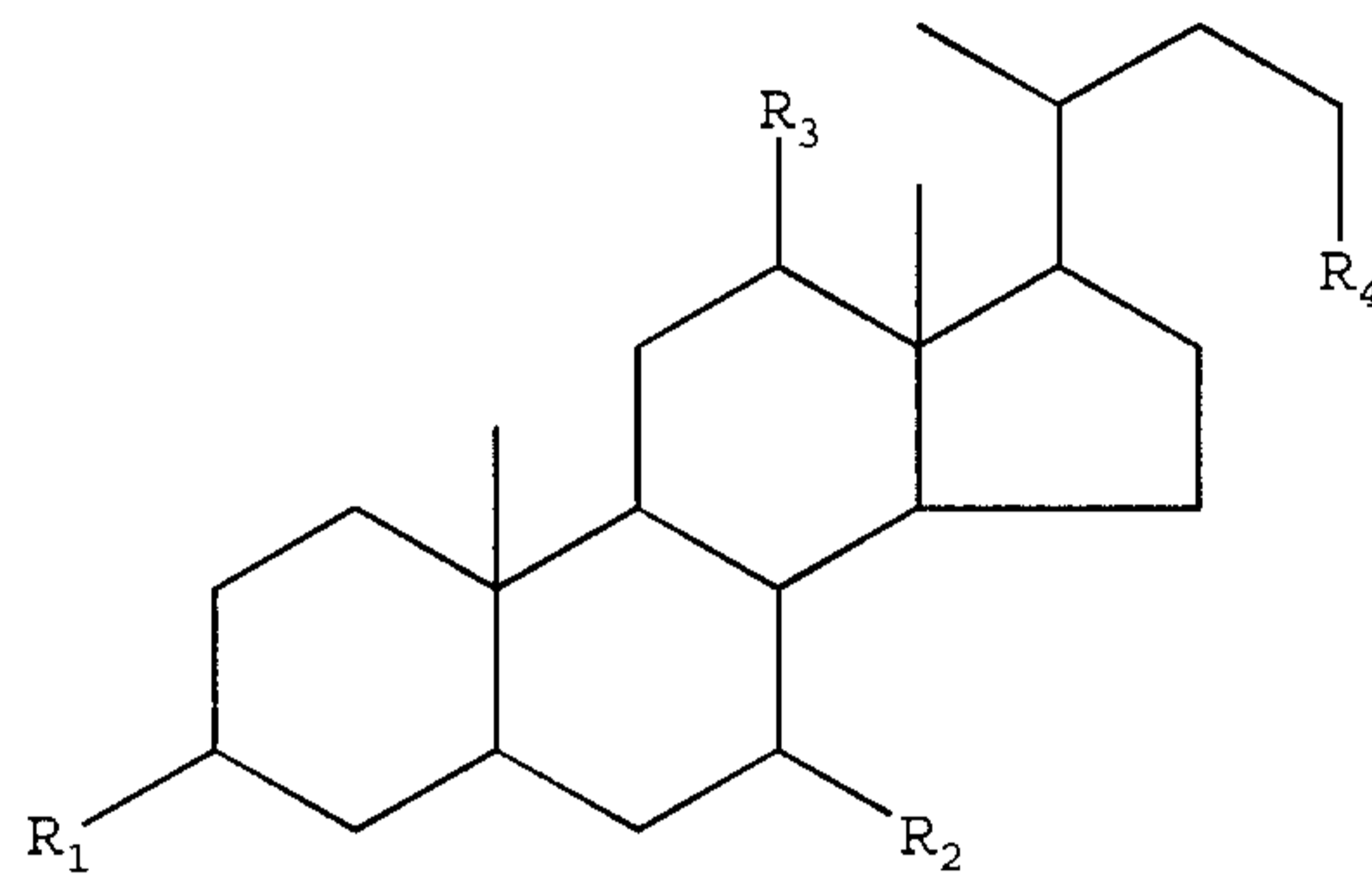
Exemple 8

Selon le procédé de l'exemple 3, en utilisant 0,15 M de taurocholate de sodium et 0,15 M d'un mélange de phosphatidylcholine et de phosphatidyléthanolamine (dans un rapport 8,5/1), on obtient une solution de concentration 20,1 mg/ml.

Les solutions d'argatroban selon l'invention peuvent être administrées par voies parentérale, orale, nasale, oculaire ou rétro-oculaire.

REVENDICATIONS

1. Solution aqueuse concentrée d'argatroban, caractérisée en ce qu'elle contient de l'argatroban, un ou plusieurs agents formateurs de micelles et une ou plusieurs substances lipoides, ledit agent formateur de micelles étant choisi parmi les dérivés d'acide cholique de formule générale (I)



(I)

10

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent, indépendamment les uns des autres, des atomes d'hydrogène, des groupes hydroxy ou des groupes céto exocycliques et R_4 représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy lié par une liaison amide au groupe amino d'un acide aminé, et pouvant contenir une ou deux doubles liaisons dans le squelette stéroïdique.

- 20 2. Solution selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé d'acide cholique est sous forme d'un sel de métal alcalin.

3. Solution selon l'une des revendications 1 ou 2, 25 caractérisée en ce que la substance lipoides est un phosphatide.

4. Solution selon la revendication 3, caractérisée en ce que le phosphatide est une phosphatidylcholine.

5. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient des excipients habituellement utilisés dans la préparation des formes pharmaceutiques liquides ou des formes pharmaceutiques desséchées conduisant après reconstitution à des formes liquides.

10

6. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le rapport molaire entre substance lipoïde et agent formateur de micelles est compris entre 0,1/1 et 2/1.

15

7. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la concentration en agent formateur de micelles est comprise entre 0,01 et 0,5 M.

20

8. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la concentration en argatroban est comprise entre 1 mg/ml et 21 mg/ml.

25

9. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle est préparée extemporanément à partir d'un matériau solide obtenu par atomisation ou lyophilisation de tout ou partie des constituants d'une solution.

30