



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1993/11/26

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1994/06/09

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2005/06/21

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1995/05/30

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1993/001166

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1994/012171

(30) Priorité/Priority: 1992/12/02 (92 14 501) FR

(51) Cl.Int.⁶/Int.Cl.⁶ A61K 31/335, A61K 47/18, A61K 47/10

(72) Inventeurs/Inventors:

BOBEE, JEAN-MARC, FR;
DE LANTY, PATRICK, FR;
GUERIN, GILLES, FR;
VEILLARD, MICHEL, FR

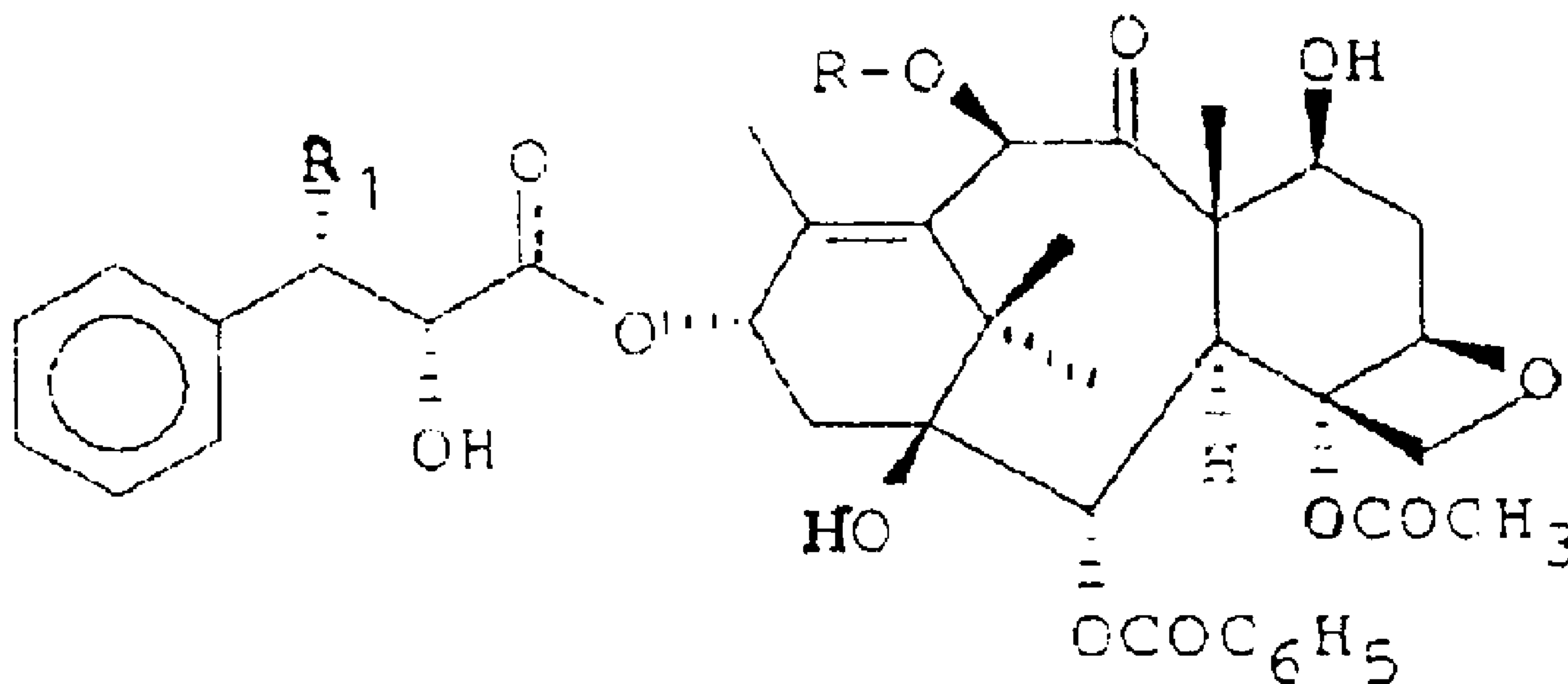
(73) Propriétaire/Owner:

AVENTIS PHARMA S.A., FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : COMPOSITIONS INJECTABLES A BASE DE DERIVES DES TAXANES

(54) Title: INJECTABLE TAXANE DERIVATIVES BASED COMPOSITIONS



(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne de nouvelles compositions à base de taxoïdes constituées de solutions de ces dérivés dans un agent tensioactif. Ces solutions sont utilisées pour préparer des solutés de perfusions.



2150576

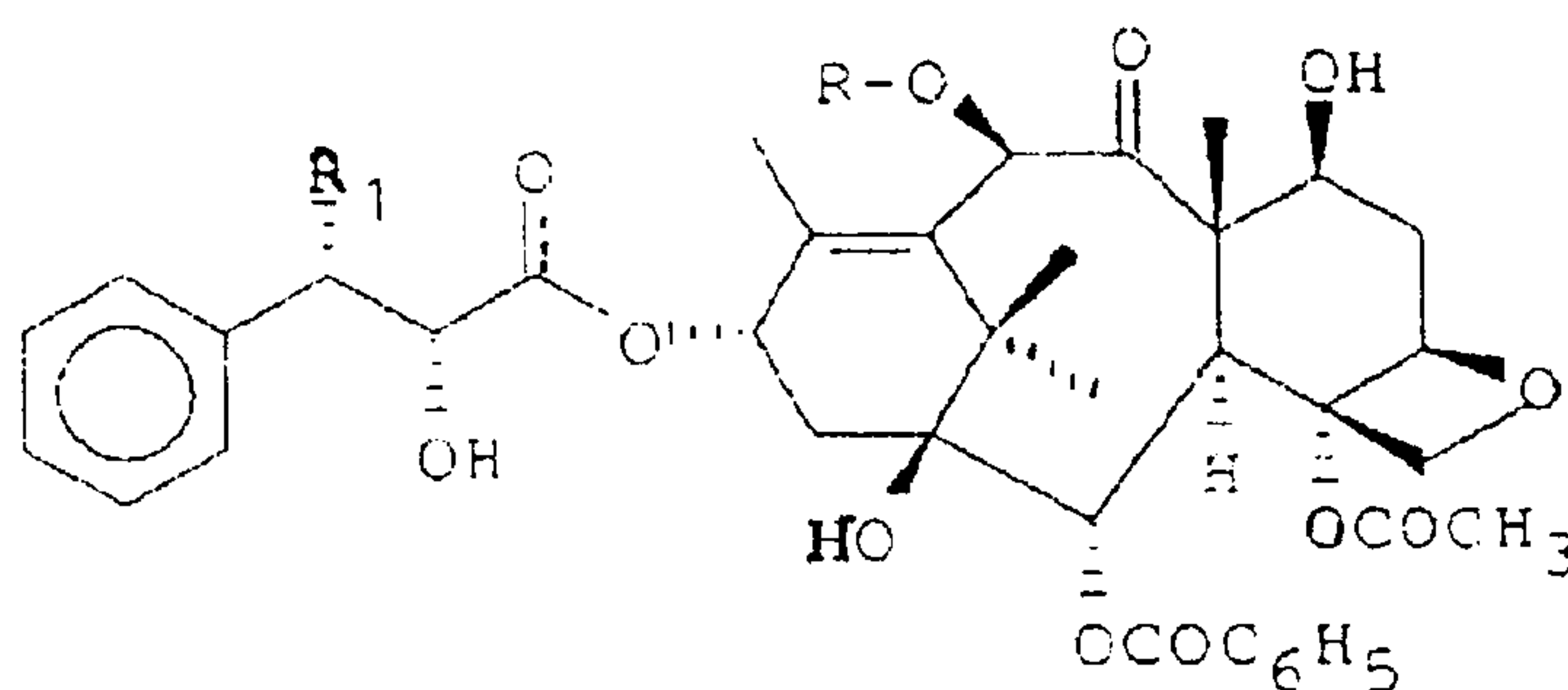
57) Abrégé

La présente invention concerne de nouvelles compositions à base de taxoïdes constituées de solutions de ces dérivés dans un agent Tensioactif. Ces solutions sont utilisées pour préparer des solutés de perfusions.

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 contenant des taxoïdes tels que le Taxol*, le Taxotère* ou des dérivés de formule générale suivante:

10



20

Dans la formule (I), R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, le symbole R_1 représente un radical tertibutoxycarbonylamino ou benzoylamino. On préfère parmi l'ensemble de ces dérivés les deux dérivés pour lesquels R représente un groupe acétyle et R_1 un groupe benzoylamino ou celui pour lequel R représente un atome d'hydrogène et R_1 un radical tertio butoxycarbonylamino.

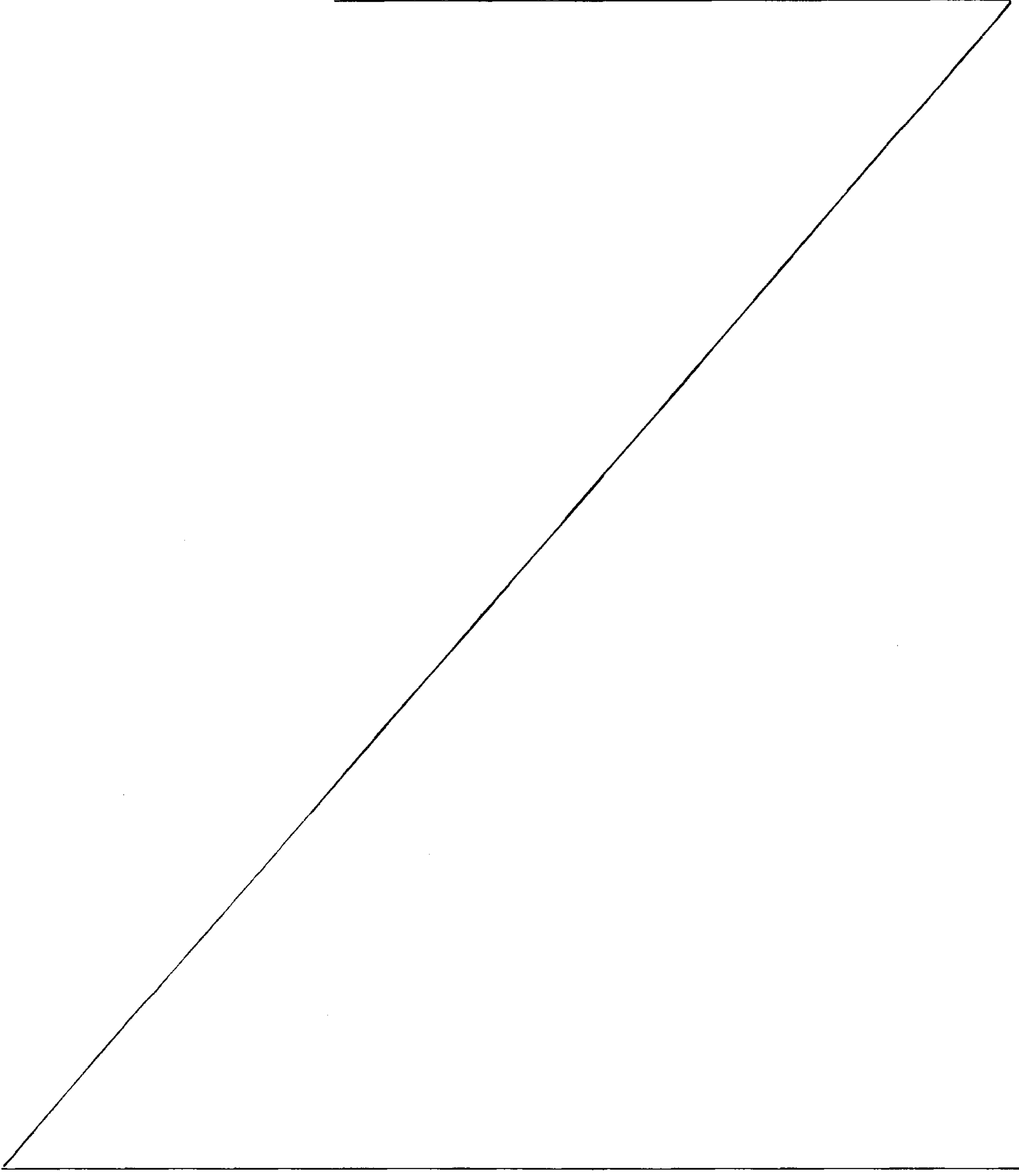
Le premier de ces deux composés est plus connu sous la dénomination de Taxol*, le deuxième est connu sous la dénomination de Taxotère*.

30

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.

1a

Malheureusement ces produits présentent 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



meilleur solvant pharmaceutique qui permette de solubiliser les molécules répondant à la formule (I).

A titre d'exemple, selon la publication de Rowinsky, Lorraine, Cazenave et Donehower parue dans le Journal of the National Cancer
5 Institute, vol. 82, No 15, pages 1247 à 1259, le 1er Août 1990, 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 de Crémophor EL*.

10 Lors de l'injection, cette solution est mélangée avec un liquide de perfusion contenant du chlorure de sodium ou du dextrose. Pour obtenir un mélange stable, d'un point de vue physique comme d'un point chimique, les auteurs de cet article disent qu'il faut limiter la concentration en principe actif dans le soluté de perfusion à des concentrations d'environ 0,03 à 0,6 mg/ml
15 (voir publication précédente page 1251 colonne 1, troisième paragraphe).

Or il est souhaitable de pouvoir injecter des doses suffisantes de principe actif, pour cela les cliniciens désirent injecter des concentrations en principe actif comprises entre environ 0,3 et 1 mg/ml dans le liquide de perfusion, au delà de ces doses apparaissent des phénomènes de chocs
20 anaphylactiques difficiles à maîtriser dus pour l'essentiel au Cremophor* (voir la publication de Rowinsky page 1250 deuxième colonne dernier paragraphe).

Toujours selon cette publication, pour obtenir de telles concentrations (entre 0,3 et 1mg/ml) il est nécessaire d'injecter des solutions contenant en
25 même temps que le principe actif des concentrations en chacun des composés suivants, éthanol et surtout Crémophor*, d'environ 8 g pour 100 ml 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
30 provoquer durant le traitement en plus des manifestations anaphylactiques des manifestations d'éthylisme.

* (marques de commerce)

Il a été découvert selon la demande canadienne publiée sous le numéro 2,102,777, que la mise en œuvre de formes pharmaceutiques tout à fait nouvelles permettaient soit de diminuer fortement les concentrations en éthanol, soit encore de supprimer totalement le Crémophor* et l'éthanol dans les solutés de perfusion.

10 Pour cela, selon un premier procédé de mise en oeuvre de cette demande de brevet, 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*.

20 La solution mère était préparée par dissolution du principe actif dans l'éthanol puis addition progressive de l'agent tensioactif. On pouvait ainsi préparer des solutions contenant 10 à 100 mg/ml de principe actif dans un mélange contenant environ 50 % d'agent tensioactif. L'éthanol contenu dans cette solution était ensuite éliminé au moins partiellement par évaporation sous vide ou par tout autre moyen approprié.

Selon un deuxième procédé de préparation de la solution mère, on dissolvait directement le principe actif dans l'agent tensioactif. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention, on préparait une solution de tensioactif contenant notamment 1 à 2 % d'éthanol et on ajoutait en continu le principe actif dans cette solution en agitant à l'aide par exemple d'un broyeur hélicoïdal ou d'une turbine dilacératrice. La présence d'une faible quantité d'éthanol apporte plusieurs avantages, le milieu présente une viscosité moins élevée, le mouillage de la poudre est amélioré ainsi que la filtration finale de la solution.

30 La solution mère, à faible teneur en éthanol, contient de préférence moins de 5 % d'éthanol, elle contient encore plus préférentiellement moins de

* (marques de commerce)

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 Taxol* présentait selon cette invention une concentration comprise entre 6 et 20 mg/ml de principe actif dans l'agent tensioactif. La solution mère de Taxotère* présentait de préférence une concentration comprise entre 20 et 80 mg/ml de principe actif dans l'agent tensioactif.

10 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*. Ce type d'appareillage n'existant pas dans tous les hopitaux, il était nécessaire de faciliter la mise en solution de la composition précédente et ceci est l'objet de la présente invention.

Une autre solution pour dissoudre la solution mère dans le soluté de perfusion consiste à chauffer aux alentours de 40°C l'ensemble. Mais dans ce cas, le composé de formule (I) est partiellement dégradé

20 La présente invention consiste 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 solution de la dite solution intermédiaire dans le soluté de perfusion.

Plus précisément, l'invention telle que revendiquée vise une composition injectable, à double compartiment, destinée à la préparation d'une solution pour perfusion contenant un dérivé de la classe des taxanes, ladite composition étant composée:

30 - d'une part, d'une solution contenant le dérivé de la classe des taxanes dans un agent tensioactif choisi parmi les polysorbates et les esters-éthers d'oxyde d'éthylène et de glycérides d'acides gras, et

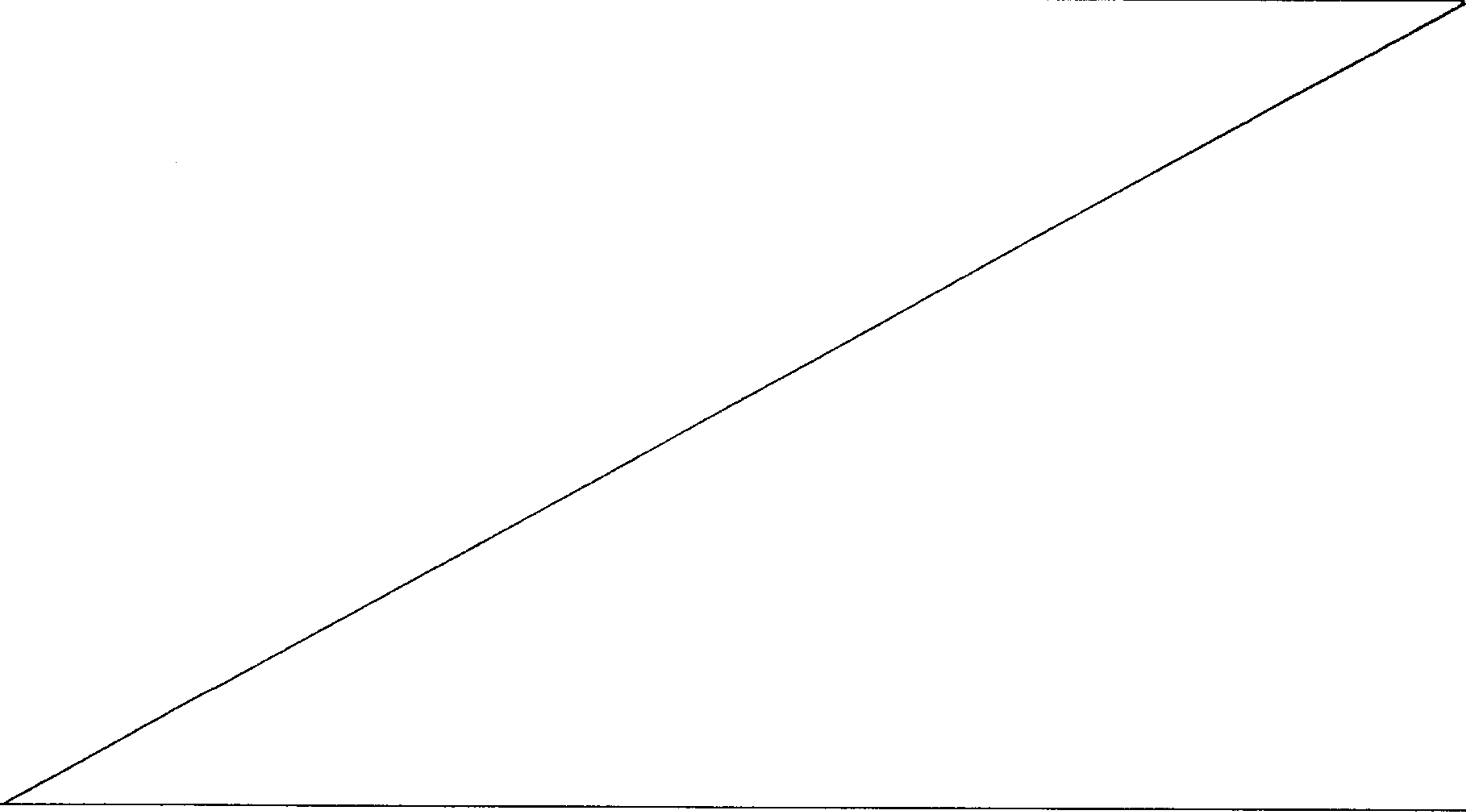
* (marques de commerce)

4a

- d'autre part, d'un additif de dilution choisi parmi les composés organiques présentant un poids moléculaire inférieur à 200 et les sels minéraux, permettant d'éviter la formation d'une phase gélifiée ou de casser la phase gélifiée formée lors du mélange de cette solution avec une solution aqueuse, ladite composition étant utilisée comme intermédiaire pour la préparation de ladite solution pour perfusion.

10 Tel qu'indiqué les additifs de dilution utilisés sont choisis parmi l'ensemble des additifs qui sont capables de casser ou d'éviter la formation de la phase gélifiée qui est formée entre 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, on peut citer les dérivés ayant un poids moléculaire égal ou inférieur à environ 200. Parmi ces composés on préfère encore plus ceux



qui sont porteurs d'au moins une fonction hydroxyle ou d'une fonction amine tels que les acides aminés.

On peut citer, à titre d'exemples de tels composés :

- 5
 - l'éthanol
 - le glucose
 - le glycérol
 - le propylène glycol
 - la glycine
 - le sorbitol
- 10
 - le mannitol
 - l'alcool benzylique
 - les polyéthylène glycols.

On peut aussi utiliser des sels minéraux tels que le chlorure de sodium.

- 15
 - La quantité d'additif utilisée varie en fonction de la nature de l'additif, elle est de préférence supérieure à 6 % en poids par rapport à la masse d'agent tensioactif et encore plus préférentiellement supérieure à 15 % en poids pour les polyols tels que le glycérol, le glucose ou le sorbitol.

- 20
 - Les solutions des taxoïdes dans l'agent tensioactif avec la solution aqueuse de l'additif de dilution sont de préférence présentées dans des ampoules, des flacons ou un dispositif à double compartiment permettant le mélange extemporané des deux solutions au moment de l'injection dans la poche de perfusion.

- 25
 - Les perfusions de Taxotère* ou de Taxol* sont ensuite injectées à l'homme à un débit prédéterminé en fonction de la quantité de principe actif que l'on veut injecter. On n'observe pas avec ces solutions les phénomènes de chocs anaphylactiques que l'on observait avec les solutions de l'art antérieur.

* (marques de commerce)

Ainsi ces dernières perfusions ont permis de diminuer, par rapport à l'art antérieur, les quantités d'agent tensioactif injectées à l'homme d'environ 80 %.

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

EXEMPLE 1

Préparation de la solution de taxoïdes selon la demande de brevet **Canadien no. 2,102,777.**

10 On dissout 32 g de Taxotère* dans 340 ml d'éthanol absolu puis on ajoute 830 g de Polysorbate 80. On évapore l'éthanol au rotavapor à 30°C sous une pression de 15 mm de mercure (2000Pa) pendant 2 heures.

La solution obtenue est stable, elle contient 40 mg/ml de Taxotère.

15 1 ml de cette solution est mélangé avec 3 ml d'une solution aqueuse contenant en masse 70 % d'eau et 30 % de glycérol. Après agitation manuelle la dissolution est totale. Dans le cas où le mélange eau/glycérol est remplacé par de l'eau seule on observe après agitation la formation d'un gel hétérogène. On obtient le même résultat, c'est-à-dire une solution fluide, en ajoutant seulement 2 ml de la solution aqueuse de glycérol.

20

EXEMPLE 2

On répète l'exemple 1 en remplaçant la solution de glycérol par une solution aqueuse de glucose contenant 35 % en poids de glucose. Après agitation manuelle, la solution est fluide.

* (marque de commerce)

EXEMPLES 3 à 4

On reproduit l'exemple 1 en remplaçant le Polysorbate par différents tensioactifs les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

ESSAI	TENSIOACTIF	Mélange de dilution	Observation
3	Crémophor EL*	eau-glycérol (64/36)	fluide
4	Crémophor RH*40	eau-glycérol (64/36)	fluide
C1	Crémophor EL*	eau	prise en masse
C2	Crémophor RH*40	eau	prise en masse

5

EXEMPLES 5 A 12

On opère dans les mêmes conditions qu'à l'exemple 1 mais en mélangeant 1 g de Polysorbate 80 avec 1 g du mélange de dilution indiqué dans le tableau suivant ; on observe la nature de la phase liquide obtenue

10

* (marques de commerce)

ESSAIS	MELANGE DE DILUTION (% en masse)	PROPORTIONS additifs(s) - Tween 80 (% en masse)	ASPECT DU MELANGE
5	eau : 62 glycérol : 38	glycérol : 27,5 Tween 80* : 72,5	fluide
6	eau : 62 sorbitol : 38	sorbitol : 27,5 Tween 80* : 72,5	fluide
7	eau : 62 PEG 200 : 38	PEG 200 : 27,5 Tween 80* : 72,5	fluide
8	eau : 62 glucose : 38	glucose : 27,5 Tween 80* : 72,5	fluide
9	eau : 62 propylène glycol : 38	propylène glycol : 27,5 Tween 80* : 72,5	fluide
10	eau : 78 NaCl : 22	NaCl : 15,4 Tween 80* : 84,6	fluide
11	eau : 62 glycérol : 19 glucose : 19	glycérol : 13,8 glucose : 13,8 Tween 80* : 72,4	fluide
12	eau : 62 glycérol : 15,2 glucose : 15,2 NaCl : 7,6	glycérol : 11,0 glucose : 11,0 NaCl : 5,5 Tween 80* : 72,5	fluide

* (marques de commerce)

2150576

EXEMPLES 13 A 14

A une solution de 6 g de Polysorbate 80, on ajoute x g d'additif et 4 ml d'eau, la fluidité du milieu est observée.

Les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

5

essai	additif	résultat
13	alcool benzylique 0,5 g	fluide
14	glycine 0,4 g	fluide
15	glycol 1,90 g	fluide
16	éthanol 0,60 g	fluide
17	glycérol 0,53 g éthanol 0,53 g	fluide

REVENDICATIONS

1. Composition injectable, à double compartiment, destinée à la préparation d'une solution pour perfusion contenant un dérivé de la classe des taxanes, ladite composition étant composée:

– d'une part, d'une solution contenant le dérivé de la classe des taxanes dans un agent tensioactif choisi parmi les polysorbates et les esters-éthers d'oxyde d'éthylène et de glycérides d'acides gras, et

– d'autre part, d'un additif de dilution choisi parmi les composés organiques présentant un poids moléculaire inférieur à 200 et les sels minéraux, permettant d'éviter la formation d'une phase gélifiée ou de casser la phase gélifiée formée lors du mélange de cette solution avec une solution aqueuse, ladite composition étant utilisée comme intermédiaire pour la préparation de ladite solution pour perfusion.

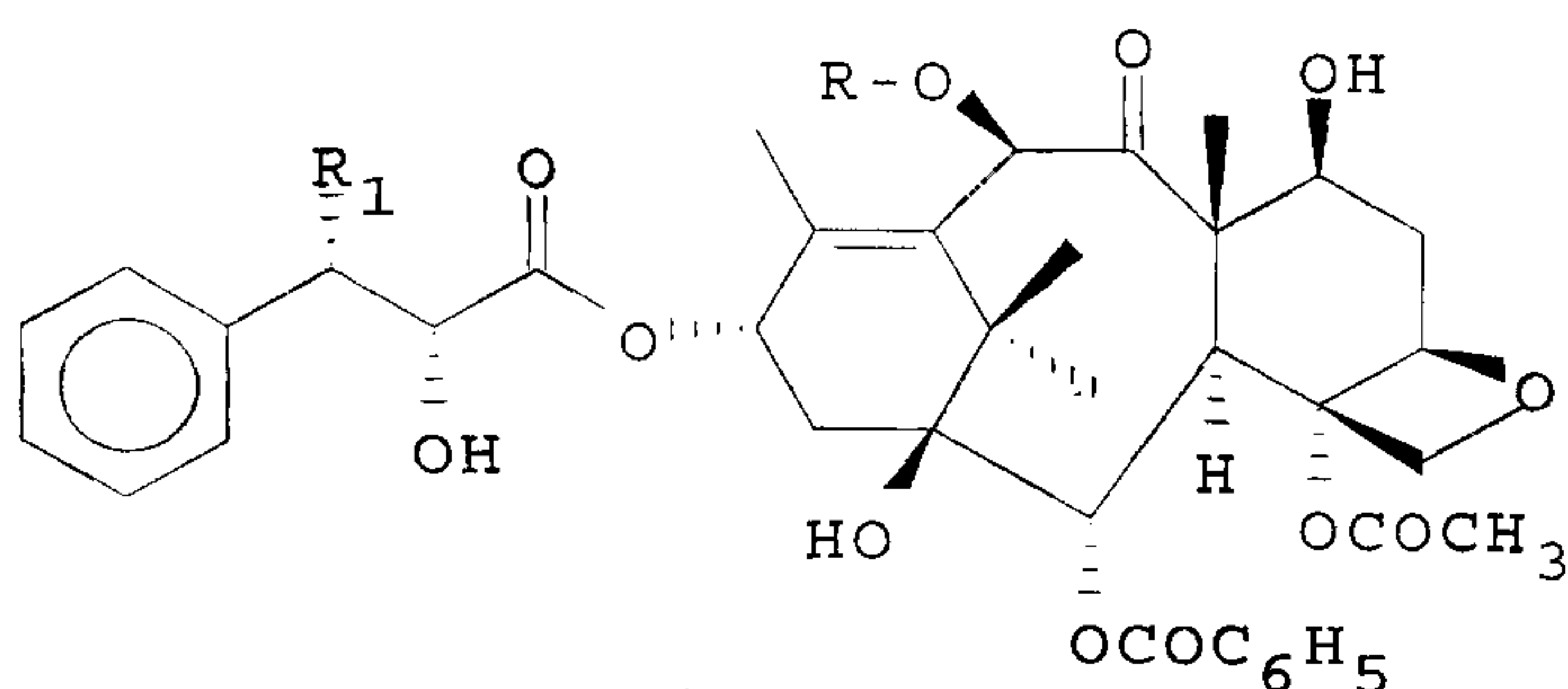
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'additif de dilution est choisi parmi les dérivés organiques porteurs d'un groupe hydroxyle ou d'une fonction amine.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'additif de dilution est choisi parmi le glucose, le glycérol, le sorbitol, le mannitol, la glycine, le polyéthylène glycol, le propylène glycol, l'alcool benzylique et l'éthanol.

4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'additif de dilution est le chlorure de sodium.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le dérivé de la classe des taxanes est choisi parmi les dérivés de formule (I):

10



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, le symbole R_1 représente un radical tertibutoxycarbonylamino ou benzoylamino.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que dans le composé de formule (I), R représente un groupe acétyle et R_1 représente un radical benzoylamino.

7. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que dans le composé de formule (I), R représente l'hydrogène et R_1 un radical tertibutoxycarbonylamino.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le rapport

pondéral entre l'additif de dilution et l'agent tensioactif est supérieur à 15%.

9. Composition injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le mélange est préparé extemporanément au moment de l'emploi, à partir d'ampoules, de flacons ou d'un dispositif à double compartiment contenant d'une part la solution de dérivé de la classe des taxanes dans l'agent tensio-actif et d'autre part la solution aqueuse de l'additif de dilution.

