Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2583783 C 2013/05/21

(11)(21) 2 583 783

(12) BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT

(13) C

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2005/10/19
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2006/04/27
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2013/05/21
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2007/04/11
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2005/055388
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2006/042857
(30) Priorité/Priority: 2004/10/21 (FR0411202)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 47/48* (2006.01),
A61K 31/5415 (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
FREISS, BERNARD, FR;
LOCHARD, HUBERT, FR

(73) Propriétaire/Owner:
PIERRE FABRE MEDICAMENT, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : COMPLEXE COMPRENANT LA MEQUITAZINE, UNE CYCLODEXTRINE ET UN AGENT D'INTERACTION
(54) Title: COMPLEX CONTAINING MEQUITAZINE, A CYCLODEXTRIN AND AN INTERACTION AGENT

(57) Abrégé/Abstract:
La présente invention concerne un complexe comprenant la méquitazine, une cyclodextrine et un agent d'interaction caractérisé en ce que le taux de solubilisation dans l'eau de la méquitazine complexée, mesuré pour un mélange à 2g/l de méquitazine dans l'eau à 35°C après 15 minutes d'agitation, est supérieur à 50% à pH 9. Elle concerne également un procédé de préparation de ce complexe et une composition pharmaceutique le comprenant.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
27 avril 2006 (27.04.2006)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/042857 A3

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 47/48 (2006.01) *A61K 31/5415* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2005/055388

(22) Date de dépôt international :
19 octobre 2005 (19.10.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0411202 21 octobre 2004 (21.10.2004) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **PIERRE FABRE MEDICAMENT** [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 BOULOGNE-BILLANCOURT (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **FREISS, Bernard** [FR/FR]; 178 chemin de La Fosse, F-81100 CASTRES (FR). **LOCHARD, Hubert** [FR/FR]; 23, rue Marcel Pagnol, F-81000 ALBI (FR).

(74) Mandataire : **MARTIN, SCHRIMPF, WARCOIN, AHNER, TEXIER, LE FORESTIER, CALLON DE LAMARCK, COLLIN, TETAZ-CABINET REGIMBEAU**; 20, rue de Chazelles, F-75847 PARIS CEDEX 17 (FR).

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

(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), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :
— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))*

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 27 juillet 2006

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.

(54) **Title:** COMPLEX CONTAINING MEQUITAZINE, A CYCLODEXTRIN AND AN INTERACTION AGENT

(54) **Titre :** COMPLEXE COMPRENANT LA MEQUITAZINE, UNE CYCLODEXTRINE ET UN AGENT D'INTERACTION

(57) **Abstract:** .The invention concerns a complex comprising mequitazine, a cyclodextrin and an interactive agent characterized in that the solubilizing rate in water of the complexed mequitazine, measured for a mixture at 2g/l of mequitazine in water at 35 °C after being stirred for 15 minutes, in higher than 50 % at a pH of 9. The invention also concerns a method for preparing said complex and a pharmaceutical composition comprising same.

(57) **Abrégé :** La présente invention concerne un complexe comprenant la méquitazine, une cyclodextrine et un agent d'interaction caractérisé en ce que le taux de solubilisation dans l'eau de la méquitazine complexée, mesuré pour un mélange à 2g/l de méquitazine dans l'eau à 35°C après 15 minutes d'agitation, est supérieur à 50% à pH 9. Elle concerne également un procédé de préparation de ce complexe et une composition pharmaceutique le comprenant.

WO 2006/042857 A3

TITRE : COMPLEXE COMPRENANT LA MEQUITAZINE, UNE CYCLODEXTRINE ET UN AGENT D'INTERACTION

La présente invention concerne des complexes de méquitazine, de cyclodextrines et d'agent d'interaction, de tels complexes présentant une solubilité considérablement accrue par rapport à la méquitazine considérée isolément.

De nombreuses substances actives pharmaceutiques présentent une faible solubilité en milieu aqueux et par conséquent dans les milieux biologiques. Une telle solubilité entraîne une faible biodisponibilité et par là même le recours à une augmentation des doses administrées. Une telle augmentation n'est pas toujours sans conséquences tant au point de vue des effets secondaires que d'un point de vue économique compte tenu du prix de revient élevé des principes actifs pharmaceutiques.

La méquitazine est un antihistaminique utilisé pour le traitement des allergies. La molécule de méquitazine a été décrite en particulier dans le brevet FR 2 034 605.

La méquitazine est généralement administrée par voie orale sous des formes variées telle que sirop, comprimés ou gélules par exemple.

Comme de nombreux principes actifs pharmaceutiques, l'absorption de la méquitazine administrée par voie orale s'opère au niveau intestinal. Or il a été observé

par la demanderesse que la biodisponibilité de ce principe actif est très faible, de l'ordre de 0,3 %, ce qui pourrait s'expliquer par sa faible solubilité. Ainsi une très faible partie de la méquitazine ingérée se retrouve-t-elle sous forme solubilisée et est donc difficilement absorbée via la barrière intestinale.

Dans le domaine pharmaceutique, il existe différentes publications et brevets relatifs à la production de complexes d'interaction de principes actifs avec des cyclodextrines, et ceci dans le but d'améliorer leur solubilité. Toutefois, aucun ne concerne spécifiquement la méquitazine, sous forme de mélange racémique ou d'un de ses énantiomères.

FR 2 742 053 décrit une formulation aqueuse destinée au traitement local des allergies oculaires. Est ainsi décrit un collyre comprenant en solution aqueuse de la méquitazine et des cyclodextrines. Comme indiqué dans un exemple de ce document, le pH du collyre prêt à l'emploi qui y est décrit est ajusté à 6, valeur permettant à elle seule d'assurer une dissolution complète de la méquitazine. En outre, méquitazine et cyclodextrine sont simplement mélangées dans le milieu aqueux et il n'est nullement question de complexe.De plus, aucun agent d'interaction n'est utilisé Le collyre décrit dans ce document n'est pas destiné à une administration orale et ni à subir une variation de pH. Enfin, aucune allusion n'est faite quant à la biodisponibilité de la méquitazine. En effet, dans ce document ce problème ne se pose pas car il s'agit là

d'application locale au niveau de l'œil et non pas d'administration *per os*.

On peut ainsi noter qu'il existe un besoin en ce qui concerne une formulation pharmaceutique contenant de la méquitazine comme principe actif et qui permette de palier la faible biodisponibilité des formulations actuelles, du fait de la faible solubilité de celle-ci dans le cas d'administration orale.

En ce qui concerne la simple fabrication d'un médicament tel qu'un sirop, la solubilité n'est pas un obstacle à la formulation de la méquitazine car cette dernière présente une solubilité importante dans une gamme de pH acide allant de 2 à 6. Ainsi, pour une formulation liquide comme celle décrite dans FR 2 742 053, il suffira de se placer dans une gamme de pH acide pour assurer une solubilité complète de la méquitazine. Par contre, dès que l'on s'approche de la neutralité, voire qu'on la dépasse, la solubilité s'effondre, et c'est dans ce cas de figure que se pose le problème de solubilité et de biodisponibilité puisque comme dit plus haut, le pH du milieu intestinal est compris dans une gamme de l'ordre d'environ 7 à environ 9.

Le but de la présente invention consiste ainsi à fournir une forme solide de méquitazine présentant une solubilité satisfaisante dans une gamme de pH étendue, en particulier à des pH basiques. Ainsi dans les cas

mesurés ici, la solubilité est le plus souvent mesurée à un pH de l'ordre de 9.

La présente invention a donc pour objet un complexe comprenant la méquitazine, une cyclodextrine et un agent d'interaction caractérisé en ce que le taux de solubilisation dans l'eau de la méquitazine complexée mesuré pour un mélange à 2g/l de méquitazine dans l'eau à 35°C après 15 minutes d'agitation, est supérieur à 50% à pH 9.

Dans l'invention telle que revendiquée, l'agent d'interaction est toutefois plus spécifiquement la L-arginine.

Le complexe méquitazine, cyclodextrine et agent d'interaction selon la présente invention est sous forme solide.

La méquitazine contenue dans les complexes selon la présente invention peut se présenter sous la forme de racémique ou sous la forme énantiomère, à savoir L-méquitazine ou D-méquitazine. La présente invention concerne donc des complexes de cyclodextrine avec de la méquitazine racémique, des complexes de cyclodextrine avec de la D-méquitazine et/ou des complexes de cyclodextrine avec de la L-méquitazine, tous ces complexes comprenant en outre un agent d'interaction.

De plus, il a été remarqué que lorsque les complexes ne concernent qu'un seul énantiomère de la méquitazine, tant le D que le L, le taux de solubilisation dans l'eau de la méquitazine complexée selon la présente invention est avantageusement supérieur à 60% à pH 9, avantageusement supérieur à 70% à pH 9.

En outre il a été remarqué que lorsque les complexes ne concernent que le seul énantiomère L de la méquitazine, le taux de solubilisation dans l'eau de la méquitazine complexée selon la présente invention est avantageusement supérieur à 80% à pH 9.

De tels complexes permettent de proposer et de formuler la méquitazine sous forme soluble, donc facilement assimilable, dans toute la gamme de pH physiologique et en particulier à des pH de l'ordre de 7 à 10 et plus avantageusement de l'ordre de 8 à 9. En effet, comme indiqué précédemment, le pH du milieu intestinal évolue dans une gamme comprise entre environ 7 et environ 9 et c'est justement là que se fait l'absorption de la méquitazine. Le fait d'assurer une solubilité particulièrement accrue à ces pH est un avantage indéniable de la présente invention. A titre indicatif, le taux de solubilisation de la méquitazine seule, c'est à dire non complexée, mesuré dans les mêmes conditions est de l'ordre de 1%. La présente invention permet donc de multiplier la solubilité de cette molécule par un facteur d'au moins 30, voire 60 et voire même 80.

Ainsi, l'addition d'un agent d'interaction au complexe de méquitazine et cyclodextrine selon la présente invention permet d'augmenter la solubilisation de la méquitazine.

Par « agent d'interaction », on entend au sens de la présente invention tout agent organique ou minéral

améliorant les propriétés physico-chimiques, en particulier les propriétés de solubilisation en milieu aqueux, du complexe méquitazine/cyclodextrine par interactions sans liaisons covalentes avec la méquitazine incluse dans la cyclodextrine ou directement avec le complexe méquitazine/cyclodextrine. Avantageusement l'agent d'interaction est un tensioactif par exemple le lauryle sulfate de sodium ou Tween*, un acide ou une base, Avantageusement, il s'agit d'un acide ou d'une base.

De façon avantageuse, l'agent d'interaction est choisi parmi un acide aminé, un acide carboxylique, un acétate, un carboxylate, une amine ou l'ammoniaque. De façon encore plus avantageuse, il est choisit parmi l'acide acétique, l'acide tartarique, l'acide citrique, l'acide gluconique, l'acide malique, l'acide lactique, l'acide maléique, l'acide fumarique, la L-Lysine, la L-valine, la L-iso-leucine, la L-arginine ou l'ammoniaque. Avantageusement, il s'agit d'un acide aminé, de façon avantageuse d'un acide aminé basique. L'arginine est particulièrement préférée, avantageusement sous sa forme L.

La présente invention concerne aussi l'utilisation du complexe selon la présente invention pour augmenter la solubilité et la biodisponibilité de la méquitazine à

* (marque de commerce)

pH basique, avantageusement compris entre 7 et 10, et de façon avantageuse encore entre 8 et 9. L'agent d'interaction préféré est l'arginine et l'invention concerne donc les complexes méquitazine, cyclodextrine, arginine et leur utilisation pour augmenter la

solubilité et la biodisponibilité de la méquitazine à pH basique, avantageusement compris entre 7 et 10, et de façon avantageuse encore entre 8 et 9.

Avantageusement la cyclodextrine est choisie dans le groupe constitué par les cyclodextrines, les cyclodextrines modifiées et leur mélange. De façon avantageuse, il s'agit de la β-cyclodextrine, de la méthyle-β-cyclodextrine, de la γ-cyclodextrine ou de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine. Avantageusement, il s'agit de la β-cyclodextrine.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par « taux de solubilisation » le pourcentage de méquitazine solubilisée après 15 minutes d'agitation à 37°C d'un mélange d'eau et de méquitazine. On utilisera usuellement pour mesurer ce taux un mélange à 2g/l de méquitazine dans l'eau. Cette solubilisation peut être mesurée par un test de solubilisation tel qu'indiqué ci-dessous.

TEST DE SOLUBILISATION DE LA MEQUITAZINE

Protocole opératoire :

Le dosage de la Méquitazine dans les solutions de dissolution est réalisé par HPLC :

Matériel utilisé :

Système HPLC WATERS :

- Module de séparation 2695,
- Détecteur UV 2487.

Conditions chromatographiques :

Colonne : µBondapak* 125A 10 µm 150 x 4.6 mm

Phase mobile :

- 90 % : 500 ml eau / 500 ml acétonitrile / 1 ml acide phosphorique,
- 10 % : 500 ml eau / 0.5 ml acide phosphorique.

Débit : 1 ml / min

Longueur d'onde détecteur: 256 nm

Sensibilité du détecteur : 2 AUFS

Volume injecté : 20 µl

Température du four : 25°C

Temps d'analyse : 12 minutes

Préparation des solutions témoins:

Solution témoin : **SM** : Introduire 50 mg de Méquitazine témoin dans une fiole de 100 ml. Dissoudre avec 20 ml de diméthylformamide et Compléter au volume avec du méthanol.

Gamme :

T1 : Dilution au 1/20ème de T3 dans eau / acétonitrile (50 / 50),

T2 : Dilution au 1/10ème de T3 dans eau / acétonitrile (50 / 50),

T3 : Dilution au 1/100ème de SM dans eau / acétonitrile (50 / 50),

* (marque de commerce)

T4 : Dilution au 1/50ème de SM dans eau / acétonitrile (50 / 50),

T5 : Dilution au 1/20ème de SM dans 50 eau / 50 acétonitrile.

Conditions opératoires des Essais solubilité à 2 g/L:

Réalisation de l'essai :

Dans un Erlen-meyer de 100 ml, introduire une prise d'essai équivalente à 100 mg de Méquitazine. Ajouter 50 ml d'eau Ultrapure. Le pH obtenu est d'environ 9,5. Mettre sous agitation magnétique à 400 tours par minute dans un bain-marie à 37°C +/- 2°C. Effectuer un prélèvement de 2 ml sous agitation magnétique à 15 minutes. Filtrer le prélèvement sur filtre polypropylène 0,45 μm Gelman GHP Acrodisc*. La solution doit être limpide. Diluer le prélèvement au 1/200ème dans une phase : eau / acétonitrile (50/50).

Méthodologie, expression des résultats :

Injecter 20 µl de chaque solution témoin.
Effectuer une régression linéaire des surfaces des pics de Méquitazine par rapport aux concentrations. Le coefficient de corrélation doit être supérieur à 0,995.

* (marque de commerce)

Injecter 20 µl des solutions à examiner.

Mesurer l'aire du pic de Méquitazine dans chaque solution à examiner.

En déduire la concentration X en µg/ml d'après la droite de régression des témoins

Calculer la concentration en µg par ml de Méquitazine solubilisée en multipliant par l'inverse de la dilution réalisée (i.e. : 200).

Le taux de solubilité de la méquitazine est calculé en divisant la concentration de méquitazine solubilisée par la concentration de méquitazine totale de la solution de départ.

Les complexes méquitazine / cyclodextrine / agent d'interaction sont susceptibles d'être obtenus par un procédé tel que décrit ci-après.

Un procédé de préparation d'un complexe selon la présente invention comprend les étapes successives suivantes :

a) mise en contact de la méquitazine avec une cyclodextrine et un agent d'interaction ;
b) mise en œuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact en mode statique d'un fluide dense sous pression avec le mélange obtenue à l'étape (a) en présence d'un ou plusieurs agents de diffusion ;
c) récupération du complexe méquitazine cyclodextrine/agent d'interaction ainsi formé.

Le complexe ainsi récupéré à l'étape (c) est sous forme solide. Toutefois, il peut contenir encore quelques molécules d'eau ou être humide. Afin d'éliminer toute trâce d'eau, dans un autre mode de réalisation avantageux, l'étape (c) est suivie par une étape (d) de

séchage du complexe, avantageusement entre 60°C et 80°C, avantageusement à 60°C et de façon avantageuse pendant une nuit. Ce séchage qui est optionnel permet donc de supprimer toute trâce d'eau résiduelle présente dans le complexe après l'étape (c).

L'étape (b) de diffusion moléculaire en mode statique appelée étape de maturation, consiste essentiellement en une phase de diffusion moléculaire en milieu dense sous pression, et notamment supercritique permettant d'inclure la méquitazine dans les cyclodextrines. L'objectif recherché au cours de cette phase de diffusion est de former des complexes d'inclusion entre la méquitazine la cyclodextrine et l'agent d'interaction.

Le complexe ainsi formé associe de manière non-covalente méquitazine, cyclodextrine et agent d'interaction.

L'agent d'interaction interagit selon deux hypothèses plausibles : interactions fortes avec la méquitazine incluse dans la cyclodextrine et/ou interactions fortes avec le complexe formé.

La présence de cet agent d'interaction permet d'améliorer principalement les propriétés de dissolution du complexe dans les liquides biologiques, et notamment l'eau et éventuellement d'augmenter le taux d'inclusion de la méquitazine dans la cyclodextrine.

L'amélioration des propriétés physico-chimiques, notamment en terme de dissolution du système formé peut avoir pour origine

- Une interaction non covalente de l'agent d'interaction avec la méquitazine, la cyclodextrine ou les deux (complexation, salification…).
- Une variation locale du pH du milieu de dissolution
- L'obtention d'un système présentant un eutectique
- Une modification de l'interface entre le système et son milieu de dissolution (effet surfactant, changement granulométrie)

Par «fluide dense sous pression», on entend au sens de la présente invention tout fluide utilisé à une température ou une pression supérieure à leur valeur critique. Avantageusement il s'agit du CO_2 pur ou en mélange avec un solvant organique classiquement utilisé par l'homme du métier.

Par « agent de diffusion », on entend au sens de la présente invention n'importe quel solvant favorisant une interaction de la méquitazine avec la cyclodextrine.
Avantageusement, cet agent de diffusion est choisi dans le groupe constitué par les alcools, les cétones, les éthers, les esters et l'eau avec ou sans agent surfactant et leurs mélanges. De façon encore plus avantageuse, il s'agit de l'eau.

Par « mode statique » on entend au sens de la présente invention une réaction ou un procédé dans lequel tous les réactifs sont mis simultanément en présence et où on laisse la réaction se dérouler. Par exemple, dans

l'étape (b) de la présente invention, on met dans un autoclave les substances du complexe, de l'eau et du CO_2 supercritique et on laisse réagir pendant plusieurs heures. La masse de produit n'évolue pas durant la réaction. A l'inverse, en mode dynamique, les réactifs sont apportés au fur et à mesure de l'évolution de la réaction ou de la production. Souvent dans le cadre d'un mode dynamique, il y a circulation d'un fluide. La masse de produit évolue durant la production.

De façon avantageuse, l'étape (b) de diffusion moléculaire du procédé selon la présente invention est réalisée sous agitation.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, lors de l'étape (a) la méquitazine, l'agent d'interaction et la cyclodextrine sont introduites sous forme solide ou liquide dans un récipient dans lequel lors de l'étape (b) est injecté le fluide dense sous pression et l'agent de diffusion dans des proportions judicieusement choisies. Les conditions de pression et de température ainsi que la durée du traitement sont définies, par toute méthode appropriée.

L'agent de diffusion peut être ajouté en continu ou en discontinu dans une quantité comprise entre 1 et 50% en masse par rapport à la masse totale du mélange, de préférence entre 10 et 25% en masse par rapport à la masse totale du mélange.

Le temps nécessaire à la diffusion moléculaire de l'étape (b) est déterminé par toute méthode appropriée.

Cette étape (b) peut être réitérée autant de fois que souhaitée pour obtenir une vitesse de dissolution satisfaisante. Avantageusement, l'étape (b) dure entre environ 1 et 16 heures, avantageusement 2 heures.

Les conditions de pression et de température de l'étape (b) sont choisies de façon à favoriser la diffusion moléculaire. Avantageusement la pression du fluide supercritique est comprise entre 0,5 MPa et 50 MPa, avantageusement 15 MPa et la température entre 0 et 200°C, avantageusement 75°C.

Avantageusement l'étape (b) du procédé est mise en œuvre dans un réacteur fermé, en particulier un autoclave.

Le procédé peut être mis en oeuvre en batch ou en continu. De façon avantageuse le procédé selon la présente invention est réalisé en batch.

Le ratio molaire méquitazine/cyclodextrine/agent d'interaction pourra être choisi de manière à assurer la meilleure inclusion de méquitazine au sein des cyclodextrines. Ainsi avantageusement le ratio molaire méquitazine/cyclodextrine est compris entre 1/1 et 1/10, avantageusement entre 1/1 et 1/5, de façon avantageuse entre 1/2 et 1/3. De même avantageusement le ratio molaire méquitazine/agent d'interaction est compris entre 1/1 et 1/10, avantageusement entre 1/1 et 1/5, de façon avantageuse entre 1/1 et 1/3.

Avantageusement, l'étape (b) du procédé est mise en œuvre dans un réacteur fermé éventuellement agité, alimenté par le fluide dense et la solution de méquitazine le cas échant, en continu.

La présente invention concerne en outre une composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie orale comprenant un complexe selon la présente invention, et éventuellement un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Elle concerne de plus un complexe selon la présente invention ou une composition pharmaceutique selon la présente invention pour son utilisation en tant que médicament, avantageusement destiné à traiter les allergies.

Les exemples suivants, donnés à titre indicatif ont été réalisés avec de la méquitazine sous forme racémique et/ou sous forme énantiomère D ou L, la béta-cyclodextrine a été utilisée, l'eau comme agent de diffusion et l'arginine comme agent d'interaction.

Brève description des dessins

La Figure 1 des dessins annexés représente les taux de solubilisation de la méquitazine dans les différents échantillons testés.

EXEMPLE COMPARATIF 1 : Réalisation de complexes méquitazine - Béta cyclodextrines.

2,5 grammes de méquitazine sous forme racémique ou L ou D, 20,11 grammes de béta-cyclodextrine, 5,11 grammes d'eau sont mélangés et introduit dans un réacteur de 500 ml. Le dioxyde de carbone est ensuite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous

une température de 75°C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant 2 heures. La poudre ainsi collectée après détente du milieu est placée dans une étuve à 60°C durant une nuit.

La solubilité de la méquitazine (D, L ou racémique) complexée et les taux de solubilisation de celle-ci sont mesurés comme indiqué ci-dessus dans le « test de solubilisation de la méquitazine ». Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1 ci après et représentés sur la figure 1

EXEMPLE 2 : Réalisation de complexes méquitazine - béta cyclodextrine - arginine.

Les conditions opératoires sont identiques à celles de l'exemple 1, seules les quantités de réactifs changent. 2,5 grammes de méquitazine sous forme racémique, L ou D ; 20,11 grammes de béta-cyclodextrine ; 1,35 grammes d'Arginine et 5,63 grammes d'eau sont mis en œuvre.

La solubilité de la méquitazine complexée et les taux de solubilisation de celle-ci sont mesurés comme indiqué comme indiqué ci-dessus dans le « test de solubilisation de la méquitazine ». Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1 ci après et représentés sur la figure 1.

EXEMPLE COMPARATIF : solubilité de la méquitazine racémique, L ou D prise isolément et des mélanges

physiques méquitazine - béta cyclodextrine et méquitazine - béta cyclodextrine - arginine.

Les taux de solubilisation de la méquitazine obtenus grâce à l'utilisation des complexes selon la présente invention sont en outre comparés aux taux de solubilisation obtenus lors du simple mélange de cyclodextrine et de méquitazine et optionnellement d'agent d'interaction, un tel mélange est appelé « mélange physique » et ne correspond en rien à des complexes.

Réalisation de « mélange physique » :

Le « mélange physique » correspond au mélange simple des constituants mais sous une forme non complexée. Il s'agit donc de reprendre les ratios molaires Méquitazine / cyclodextrines et éventuellement arginine comme agent d'interaction mis en œuvre pour la fabrication des complexes, et de réaliser les essais de solubilité sur ces « mélanges physiques ».

On peut ainsi mettre en évidence la supériorité des complexes selon la présente invention en particulier par rapport à de simples mélanges physiques qui correspondent par exemple au produit décrit dans la demande de brevet FR 2 742 053.

La solubilité et les taux de solubilisation de la méquitazine seule ou de la méquitazine dans les

mélanges physiques sont mesurés comme indiqué ci-dessus dans le « test de solubilisation de la méquitazine ».

Les résultats de solubilisation sont rassemblés dans le Tableau 1 et représentés sur la figure 1.

Tableau 1 : Taux de solubilisation de la méquitazine des différents échantillons : méquitazine seule, mélange physique simple ou en complexe avec la cyclodextrine ou avec la cyclodextrine et l'arginine.

Principe actif seul		**pH**	**Quantité de méquitazine dissoute en µg/ml**	**Taux de solubilisation (%)**
Ex 3	racémique	9	60	3
Ex 3	L-méquitazine	9	32	1,6
Ex 3	D-méquitazine	9	26	1,3
Mélanges physiques				
Ex 3	D-Méq/Cyclodextrine	9.7	449	22,45
Ex 3	D-Méq/Cyclodextrine /Arginine	9.9	423	21,15
Ex 3	L-Méq/Cyclodextrine	9.8	540	27
Ex 3	L-Méq/Cyclodextrine /Arginine	9.8	529	26,45
Complexes				
Ex 1	D-Méq/Cyclodextrine	9.3	1345	67,25
Ex 2	D-Méq/Cyclodextrine /Arginine	9.1	**1443**	**72,15**
Ex 1	L-Méq/Cyclodextrine	9.4	1308	65,4
Ex 2	L-Méq/Cyclodextrine /Arginine	9.2	**1750**	**87,5**
Ex 1	Méq racémique /Cyclodextrine	9.7	832	41,6
Ex 2	Méq racémique /Cyclodextrine /Arginine	9.2	**1115**	**55,75**

La figure 1 représente les taux de solubilisation de la méquitazine pour les différents échantillons testés à 37°C après 15 minutes d'agitation pour une solution à 2g/l de méquitazine.

On peut ainsi remarquer que les complexes selon la présente invention permettent une solubilité particulièrement accrue de la méquitazine, en l'occurrence à pH 9. Un tel pH est particulièrement intéressant car il correspond au pH intestinal. On remarque ainsi que la méquitazine seule présente une très faible solubilité à ce pH.

On peut aussi noter une différence de solubilité entre la méquitazine racémique et lorsque l'on complexe l'un ou l'autre des énantiomères. Il apparaît que sous la forme complexe, ce sont les formes énantiomères qui présentent la meilleure solubilité.

On observe aussi que le simple mélange physique des constituants, même s'il permet d'augmenter le taux de dissolution de la méquitazine, ne permet pas d'obtenir d'aussi bons résultats que ceux obtenus avec les complexes. Ainsi, avec ces derniers, on augmente le taux de dissolution d'un facteur 3 environ. De même, la simple complexation sans utiliser d'agent d'interaction, ne permet pas d'obtenir d'aussi bons résultats que ceux obtenus avec les complexes selon la présente invention.

REVENDICATIONS

1. Complexe comprenant la méquitazine, une cyclodextrine et la L-arginine caractérisé en ce que le taux de solubilisation dans l'eau de la méquitazine complexée, mesuré pour un mélange à 2g/l de méquitazine dans l'eau à 35^0C après 15 minutes d'agitation, est supérieur à 50% à pH 9.

2. Complexe selon la revendication 1, caractérisé en ce que la méquitazine se trouve sous la forme d'un seul énantiomère D ou L et que le taux de solubilisation dans l'eau de la méquitazine complexée mesuré pour un mélange à 2g/l de méquitazine dans l'eau à 35^0C après 15 minutes d'agitation, est supérieur à 60% à pH 9.

3. Complexe selon la revendication 1, caractérisé en ce que la méquitazine se trouve sous la forme d'un seul énantiomère D ou L et que le taux de solubilisation dans l'eau de la méquitazine complexée mesuré pour un mélange à 2g/l de méquitazine dans l'eau à 35^0C après 15 minutes d'agitation, est supérieur à 70% à pH 9.

4. Complexe selon la revendication 2, caractérisé en ce que la méquitazine se trouve sous la forme de son énantiomère L et que le taux de solubilisation dans l'eau de la méquitazine complexée mesuré pour un mélange à 2g/l de méquitazine dans l'eau à 35^0C après 15 minutes d'agitation, est supérieur à 80% à pH 9.

5. Procédé de préparation d'un complexe selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes:

a) mise en contact de ladite méquitazine avec ladite cyclodextrine et ladite L-arginine;

b) mise en œuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact en mode statique d'un fluide dense sous pression avec le mélange obtenu à l'étape (a) en présence d'eau;

c) récupération du complexe méquitazine cyclodextrine/ L-arginine ainsi formé.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comprend une étape supplémentaire (d) de séchage du complexe.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le séchage du complexe est effectué à une température comprise entre 60 et 80°C.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que le fluide dense sous pression est le dioxyde de carbone.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisé en ce que l'étape (b) de diffusion moléculaire est réalisée avec agitation.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisé en ce que l'eau est ajoutée en continu ou en discontinu dans une quantité comprise entre 1 et 25% en masse par rapport à la masse totale de mélange.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'eau est ajoutée en continu ou en discontinu dans une quantité comprise entre 10 et 25% en masse par rapport à la masse totale de mélange.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 11, caractérisé en ce que le ratio molaire méquitazine/cyclodextrine est compris entre 1/1 et 1/10.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le ratio molaire méquitazine/cyclodextrine est compris entre 1/1 et 1/5.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le ratio molaire méquitazine/cyclodextrine est compris entre 1/2 et 1/3.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 14, caractérisé en ce que le ratio molaire méquitazine/L-arginine est compris entre 1/1 et 1/10.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le ratio molaire méquitazine/ L-arginine est compris entre 1/1 et 1/5.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que le ratio molaire méquitazine/ L-arginine est compris entre 1/1 et 1/3.

18. Composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie orale comprenant un complexe selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

19. Utilisation d'un complexe selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 en tant que médicament pour traiter les allergies.

20. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 18 en tant que médicament pour traiter les allergies.

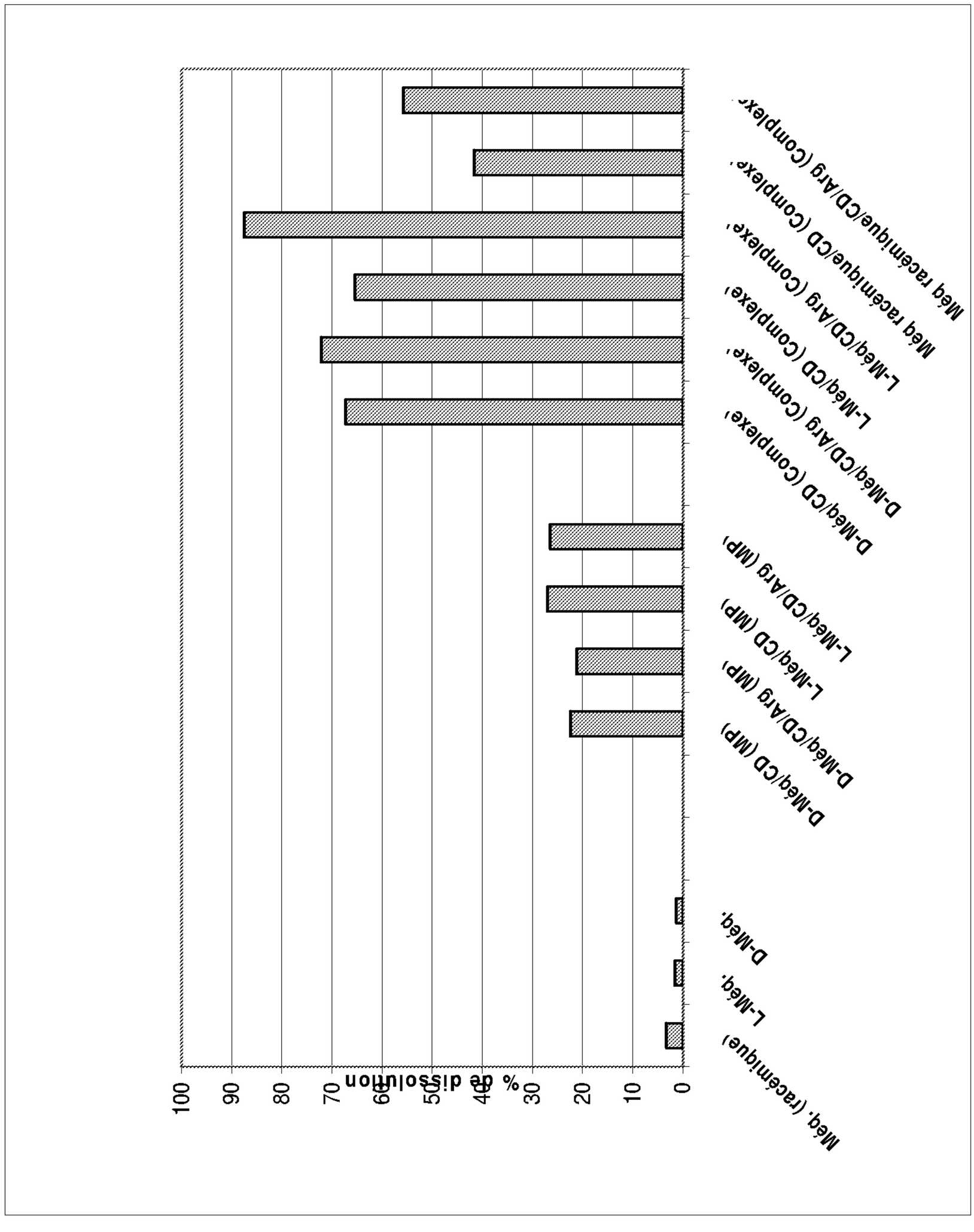

% de dissolution
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Méd. (racémique)
L-Méd.
D-Méd.
D-Méd/CD (MP)
D-Méd/CD/Arg (MP)
L-Méd/CD (MP)
L-Méd/CD/Arg (MP)
D-Méd/CD (Complexe)
D-Méd/CD/Arg (Complexe)
L-Méd/CD (Complexe)
L-Méd/CD/Arg (Complexe)
Méd racémique/CD (Complexe)
Méd racémique/CD/Arg (Complexe)

Figure 1