



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/08/28
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/03/01
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2002/02/19
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2000/002393
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/014393
(30) Priorité/Priority: 1999/08/26 (99/10810) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07H 17/08, A61K 9/50, A61K 9/16
(71) Demandeur/Applicant:
AVENTIS PHARMA S.A., FR
(72) Inventeurs/Inventors:
GODARD, JEAN-YVES, FR;
ROGNON-RAVAUX, VALERIE, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : AGGLOMERATS SPHERIQUES DE TELITHROMYCINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION DANS LA PREPARATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES
(54) Title: SPHERICAL TELITHROMYCIN CLUSTERS, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF IN THE PREPARATION OF PHARMACEUTICAL FORMS

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de télithromycine. L'invention a pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine qui cristallise progressivement. Les agglomérats sphériques de l'invention trouvent leur application dans la préparation de micro capsules.



(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
1 mars 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/14393 A3(51) Classification internationale des brevets⁷:

C07H 17/08, A61K 9/16, 9/50

(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean, Claude Aventis
Pharma S.A.; Département des Brevets, 102, route de
Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02393

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG,
BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA,
MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT,
UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(22) Date de dépôt international: 28 août 2000 (28.08.2000)

(25) Langue de dépôt: français

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

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:

99/10810 26 août 1999 (26.08.1999) FR

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 21 juin 2001

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): GODARD,
Jean-Yves [FR/FR]; 1A, place des Fêtes, F-93340 Le
Raincy (FR). ROGNON, Valérie [FR/FR]; 5, rue des
Fougères, F-93470 Coubron (FR).*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*(54) Title: SPHERICAL TELITHROMYCIN CLUSTERS, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF IN THE
PREPARATION OF PHARMACEUTICAL FORMS(54) Titre: AGGLOMERATS SPHERIQUES DE TELITHROMYCINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR AP-
PLICATION DANS LA PREPARATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES(57) Abstract: The invention relates to spherical telithromycin clusters and to a method for the production thereof characterized
in that a telithromycin crystal suspension is prepared, said crystals are coated with a telithromycin insoluble phase which gradually
crystallizes. The spherical telithromycin clusters are used in the preparation of micro-capsules.(57) Abrégé: L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de télithromycine. L'invention a pour objet un procédé caractérisé
en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine
qui cristallise progressivement. Les agglomérats sphériques de l'invention trouvent leur application dans la préparation de micro
capsules.

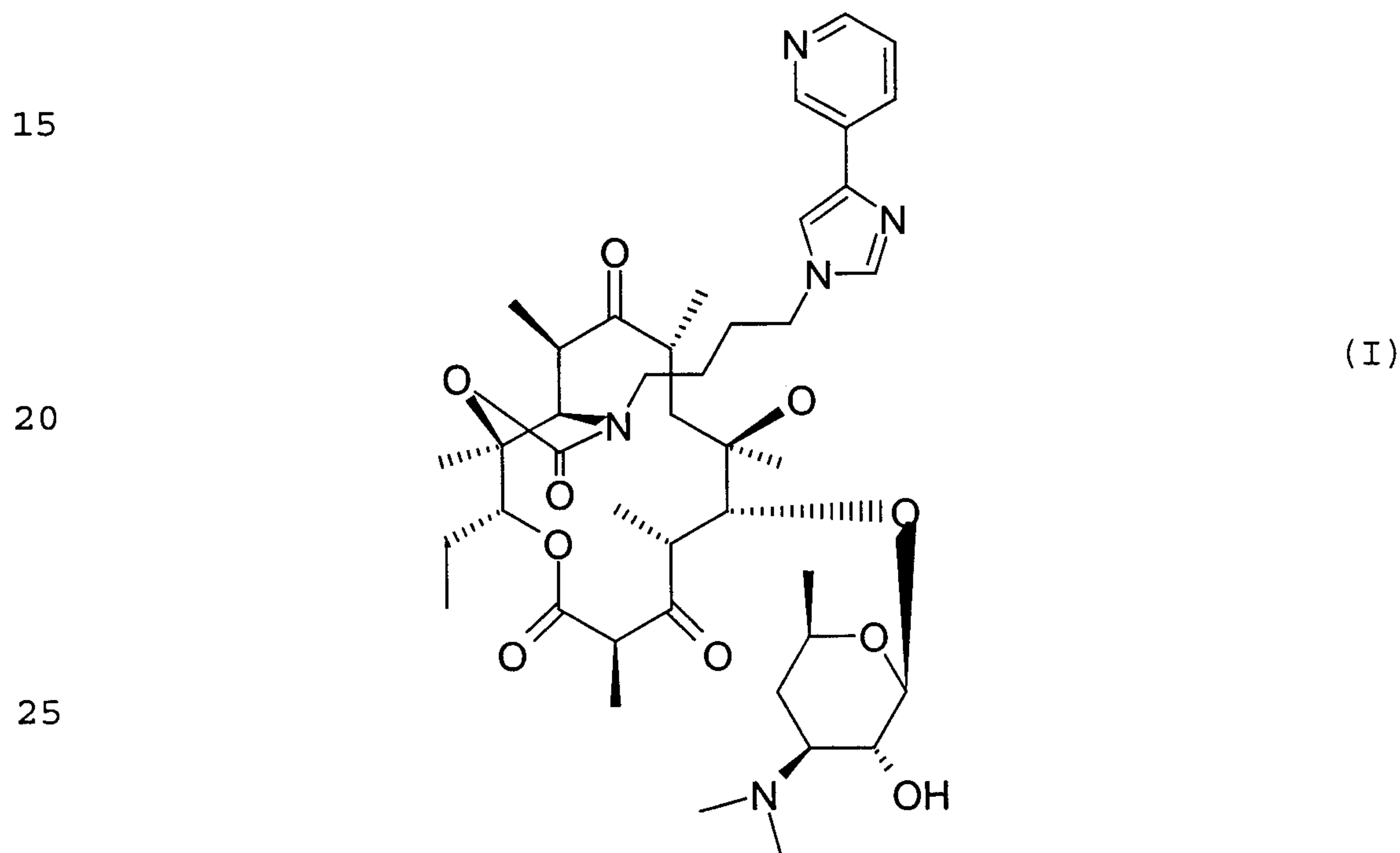
WO 01/14393 A3



Agglomérats sphériques de télithromycine, leur procédé de préparation et leur application dans la préparation de formes pharmaceutiques.

La présente invention a pour objet les agglomérats
5 sphériques de télithromycine, leur procédé de préparation et leur application dans la préparation de formes pharmaceutiques.

La télithromycine ou 11,12-dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-
10 méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)imino))-érythromycine est un produit doué de propriétés antibiotiques de structure :



décrit et revendiqué dans le brevet européen 680967.

30 La voie orale est une forme d'administration privilégiée pour ce produit. Certains patients, les enfants en particulier ont des difficultés pour avaler les comprimés et les gélules et de ce fait, il est souhaitable de disposer d'autres formes d'administration par exemple des suspensions
35 orales, prêtes à l'emploi ou préparées extemporanément au moment de l'emploi.

La télithromycine est un principe actif qui présente un mauvais goût. Il faut donc préparer des formes galéniques qui

masquent le goût du produit et conservent néanmoins une bonne biodisponibilité.

Les qualités physico-chimiques de la télithromycine sont telles qu'elles permettent la micro-encapsulation, c'est-à-dire l'enrobage du principe actif par un polymère ou un mélange de polymères.

La micro-encapsulation peut être réalisée par pulvérisation d'un polymère ou par polymérisation interfaciale ou par coacervation. Pour obtenir une bonne micro-encapsulation, il faut disposer de particules sphériques de principe actif, des particules qui ne soient ni trop petites, pour éviter qu'elles ne s'agglomèrent entre elles, ni trop grosses pour que la dissolution ne soit trop lente, les particules doivent être sphériques pour que le recouvrement du principe actif par le polymère soit correct et pour obtenir une bonne cinétique de libération du principe actif.

L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de télithromycine.

Les agglomérats sphériques sont obtenus comme indiqué ci-après par transformation directe des cristaux en amas de forme sphérique.

A propos des agglomérats sphériques en général, on peut se reporter à l'article de Frederica Guillaume et Anne-Marie Guyot-Hermann Il Farmaco XLVIII 1993 pages 473 et suivantes.

Les agglomérats de l'invention permettent une bonne micro-encapsulation et l'invention a notamment pour objet l'application caractérisée en ce que l'on entoure les agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir la forme galénique recherchée, par exemple des micro-capsules.

L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de télithromycine caractérisés en ce que la taille des particules est comprise entre 30 et 400 microns.

L'invention a tout spécialement pour objet les agglomérats sphériques de télithromycine caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns et notamment les agglomérats sphériques de télithromycine caractérisés en ce que la taille médiane des

particules est située vers 100 microns, c'est-à-dire caractérisé en ce que la moitié des agglomérats ont une taille inférieure à 100 microns.

L'invention a également pour objet un procédé de
5 préparation d'agglomérats sphériques caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine qui cristallise progressivement.

L'invention a notamment pour objet un procédé de
10 préparation caractérisé en ce que l'on utilise une solution de télithromycine dans l'acétone.

L'invention a plus particulièrement pour objet un
procédé de préparation caractérisé en ce que la
cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther
15 isopropylique.

Dans un mode de réalisation préféré, la cristallisation est réalisée entre -5 et -15°C. La taille des agglomérats sphériques est contrôlée en ajustant la vitesse d'agitation.

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la
20 limiter.

EXEMPLE :

a) Préparation de la solution acétonique

On introduit sous azote :

- | | | |
|----|------------------------|--------|
| 25 | - télithromycine | 64 g |
| | - acétone pure anhydre | 128 ml |

On agite sous une légère surpression d'azote entre 19°C et 21°C et vérifie que la dissolution est totale.

On ajoute, si nécessaire, la quantité d'eau pour obtenir un produit à 2,9 %, on ajoute :

- | | | |
|----|---------------------|----------|
| 30 | - eau déminéralisée | 0,26 ml. |
|----|---------------------|----------|

b) Cristallisation

Dans un réacteur à double enveloppe muni d'un agitateur mécanique, d'une sonde thermométrique et d'une arrivée d'azote, on introduit sous azote :

- | | | |
|----|------------------------|---------|
| 35 | - éther isopropylique | 640 ml |
| | - acétone pure anhydre | 12,8 ml |

On stabilise la température entre 19° et 21°C.

On introduit 5 % en masse de la solution acétonique tout

en agitant à 350 tr/min.

Puis, tout en agitant à 350 tr/min, on amorce la cristallisation avec de la télithromycine micronisée 0,96 g mise en suspension par sonication dans :

5 éther isopropylique 3,2 ml

La cristallisation se développe immédiatement après amorçage.

On agite pendant 15 minutes à $20 \pm 1^\circ\text{C}$ puis refroidit la suspension à $-10 \pm 1^\circ\text{C}$ en 30 minutes.

10 On introduit le reste de la solution acétonique :

solution acétonique de télithromycine 157,2 g

On agite encore pendant 1 h à -10°C .

c) Isolement

15 Onessore à fond et lave par clairçage à deux reprises avec à chaque fois :

éther isopropylique 64 ml.

On sèche en étuve à 40°C sous vide. On tamise sur une grille de 500 μm .

20 On obtient 50,4 g d'agglomérats sphériques de télithromycine.

Granulométrie

La taille des particules est déterminée par diffraction laser à l'aide d'un granulomètre modèle HELOS SYMPATEC®.

Les résultats obtenus sont les suivants :

25 10 % des particules ont un diamètre < 77 microns

50 % des particules ont un diamètre < 107 microns

90 % des particules ont un diamètre < 166 microns.

La figure 1 représente des agglomérats obtenus en opérant comme indiqué ci-dessus, l'échelle est

30 1 cm = 150 microns.

Application

Le produit de l'exemple a été utilisé pour préparer par coacervation simple ou par pulvérisation directe d'un polymère approprié des micro-capsules destinées à la
35 préparation de suspensions orales à préparer extemporanément.

Les suspensions préparées sont acceptées par les enfants et conservent une bonne cinétique de libération.

REVENDICATIONS

- 1) Agglomérats sphériques de télithromycine.
- 2) Agglomérats sphériques de télithromycine selon la revendication 1, caractérisés en ce que la taille des
5 particules est comprise entre 30 et 400 microns.
- 3) Agglomérats sphériques de télithromycine selon la revendication 2, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns.
- 4) Agglomérats sphériques de télithromycine selon l'une
10 quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située vers 100 microns.
- 5) Procédé de préparation d'agglomérats selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine,
15 puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine qui cristallise progressivement.
- 6) Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on utilise une solution de télithromycine dans l'acétone.
- 20 7) Procédé de préparation selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que la cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther isopropylique.
- 8) Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que la
25 cristallisation est réalisée entre -5° et -15°C.
- 9) Application des agglomérats sphériques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'on entoure les agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir la forme galénique recherchée.

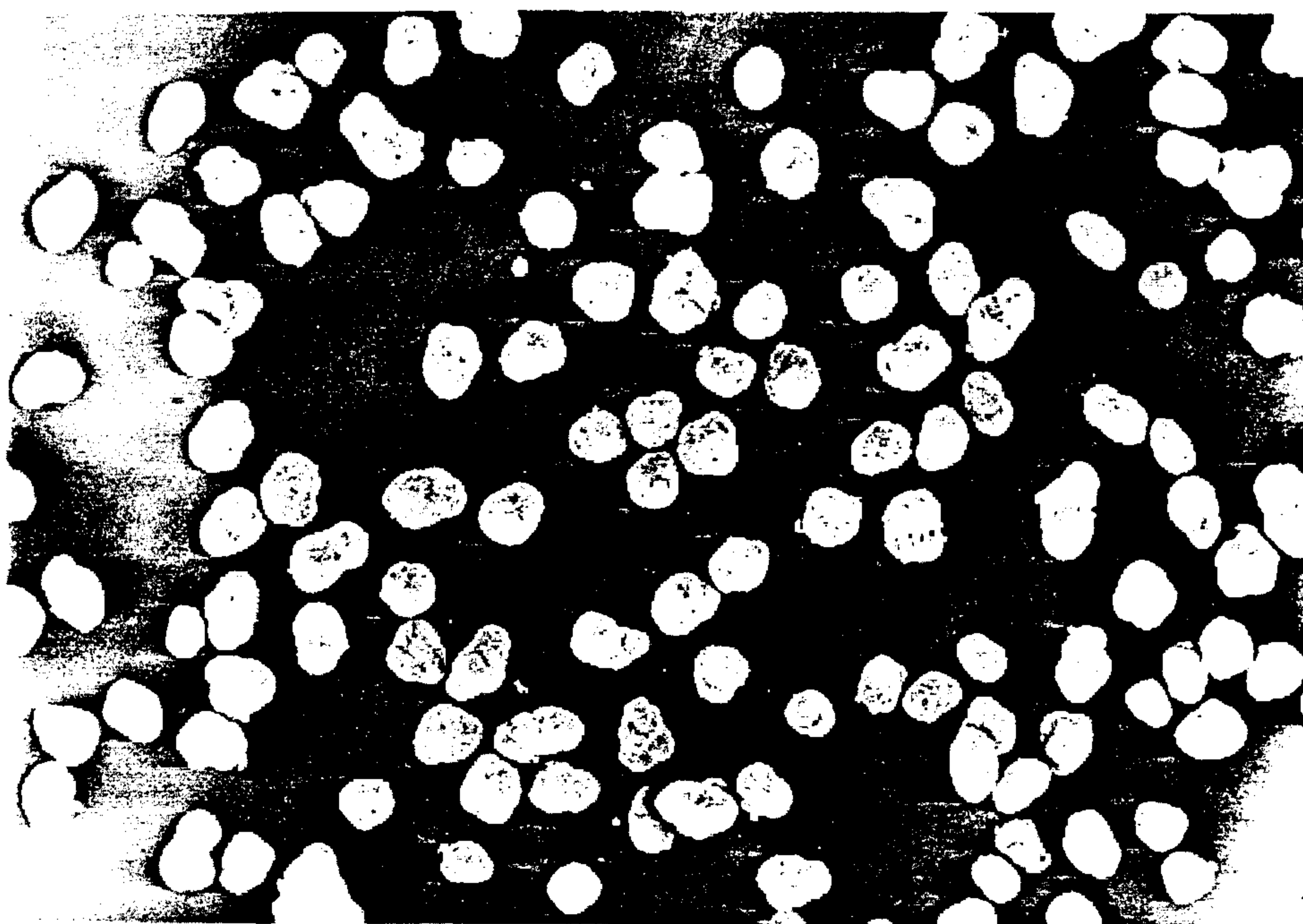


FIGURE 1