

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :  
**MA 26865 A1**

(51) Cl. internationale :  
**A61K 47/18; A61K 31/663**

(43) Date de publication :  
**20.12.2004**

---

(21) N° Dépôt :  
**26732**

(22) Date de Dépôt :  
**16.01.2001**

(30) Données de Priorité :  
**20.01.2000 EP 00101044.6**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP01/00417 16.01.2001**

(71) Demandeur(s) :  
**F.HOFFMANN-LA ROCHE AG., GRENZACHERSTRASSE 124, CH -4070 BALE (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**DIEDERICH, ANKE ; GOLDBACH, PIERRE ; PFISTER, THOMAS**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

(54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PARENTERALE CONTENANT UN BIPHOSPHONATE**

(57) Abrégé : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PARENTERALE CONTENANT UN BIPHOSPHONATE**

Mémoire descriptif :

Joint à l'appui de la demande de brevet d'invention

et avant pour titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PARENTERALE  
CONTENANT UN BIPHOSPHONATE

-----

Déposée par : F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.  
Grenzacherstrasse 124  
CH-4070 Bâle  
Suisse

---

F 2 8 8 5 5

20 DEC 2004

DJ/26732

COMPOSITION PARENTERALE PHARMACEUTIQUE  
CONTENANT UN BISPHOSPHONATE

La présente invention concerne une composition parentérale  
5 comprenant un acide bisphosphonique ou un sel acceptable de  
celui-ci (bisphosphonate) sur le plan pharmaceutique comme  
principe actif, un agent chélateur acceptable sur le plan  
pharmaceutique et des excipients acceptables sur le plan  
pharmaceutique, des processus de la préparation de cette  
10 composition, et des méthodes de leur utilisation dans le  
traitement et la prévention de maladies mettant en jeu une  
résorption osseuse, et plus spécialement, l'ostéoporose, la  
maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne, et la maladie  
osseuse métabolique. Les compositions sont spécialement  
15 utiles pour améliorer la tolérance locale du principe actif  
lorsqu'il est administré de manière parentérale, et plus  
spécialement, par la voie sous-cutanée.

Les bisphosphonates, c'est-à-dire, des acides  
bisphosphoniques ou des sels de ceux-ci acceptables sur le  
20 plan pharmaceutique, sont des analogues de synthèse du  
pyrophosphate largement répandu dans la nature. En raison

de leur affinité marquée pour le phosphate de calcium en phase solide, les bisphosphonates se lient fortement au minéral de la substance osseuse. On connaît bien dans l'art des bisphosphonates actifs sur le plan pharmacologique et sont des inhibiteurs puissants de la résorption osseuse et sont par conséquent utiles dans le traitement et la prévention de maladies qui mettent en jeu une résorption osseuse anormale, et plus spécialement l'ostéoporose, la maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne, et la maladie osseuse métabolique.

Des bisphosphonates comme agents pharmaceutiques sont décrits par exemple dans les documents EP-A-170 228, EP-A-197 478, EP-A-22 751 ; EP-A-252 504, EP-A-252 505, EP-A-258 618, EP-A-350 002, EP-A-273 190, WO-A-90/00798, etc.

Les formes pharmaceutiques de bisphosphonates commercialisés sont des formulations orales (comprimés ou capsules) ou des solutions pour injection ou infusion intraveineuse. Elles sont généralement bien tolérées lorsqu'elles sont administrées à des doses thérapeutiques. Cependant, les bisphosphonates en tant que classe sont irritants pour la peau et les muqueuses en entraînant des effets secondaires dans le tube digestif, p. ex., des événements indésirables de l'œsophage ou des troubles gastro-intestinaux. En conséquence, la voie d'administration orale doit suivre des recommandations d'utilisation désagréables pour le patient. La voie d'administration intraveineuse est compliquée par des événements indésirables en cas d'insuffisance d'application. Si la veine n'est pas atteinte avec précision ou si le médicament est administré par inadvertance par la voie paraveineuse, des réactions tissulaires locales graves sont provoquées, nécroses comprises. Ainsi, il existe un besoin important d'améliorer la

formulation pharmaceutique de bisphosphonates de manière à réduire ou à éviter une altération des tissus après administration parentérale, et plus spécialement par la voie sous-cutanée.

5 Le mécanisme pathophysiologique de l'altération des tissus provoquée par les bisphosphonates est inconnu. Comme les réactions locales sont similaires pour différents bisphosphonates, au moins celles provoquées par des bisphosphonates contenant de l'azote (amino-  
10 bisphosphonates), un mécanisme commun doit être supposé. Le délai d'apparition et l'évolution de réactions locales peuvent indiquer l'atteinte du système de défense immunitaire non spécifique.

Des tentatives ont été faites pour améliorer la tolérance des  
15 tissus aux bisphosphonates en mettant au point des suspensions de sels de bisphosphonates faiblement solubles ou insolubles en fournissant une libération prolongée locale, p. ex., décrites dans les documents EP-A-913007740, DE-A-4244422 et DE-A-4244423. Cependant, cette approche ne  
20 s'est révélée améliorer que légèrement la tolérance locale.

Le problème qui sous-tend la présente invention est par conséquent de fournir une composition qui est capable de réduire ou supprimer les inconvénients mentionnés précédemment.

25 Le problème est résolu, suivant la présente invention, par une composition parentérale comprenant un bisphosphonate, un agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique et un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

Il a été constaté de manière surprenante que l'administration  
30 d'un bisphosphonate dans une composition comprenant un

agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique améliore clairement la durée, la fréquence et l'intensité des effets secondaires. La présence d'un chélateur cationique bivalent additionnel, et plus spécialement EDTA et DTPA, a  
5 sensiblement amélioré la réaction locale indésirable aux sites d'application lorsqu'elle est comparée à la formulation correspondante sans ce chélateur cationique bivalent additionnel.

10 Sauf stipulation contraire, les définitions suivantes sont exposées pour illustrer et définir la signification et le cadre des différents termes utilisés pour décrire l'invention dans le présent document.

Le terme "bisphosphonate" signifie des composés caractérisés par deux liaisons C-PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>. Si les deux liaisons sont placées  
15 sur le même atome de carbone, les composés sont appelés bisphosphonates géminés. Il doit être noté que le terme "bisphosphonate" tel qu'utilisé dans le présent document en référence aux agents thérapeutiques de la présente invention est censé également comprendre des diphosphonates, des  
20 acides biphosphoniques, et des acides diphosphoniques, ainsi que des sels et des dérivés de ces matières. L'utilisation d'une nomenclature spécifique en référence au bisphosphonate ou aux bisphosphonates n'est pas destinée à limiter le cadre de la présente invention, sauf stipulation contraire.

25 Le terme "agent chélateur" ou "chélateur" signifie un composé organique ou inorganique, qui forme par deux de ses groupes fonctionnels ou plus des complexes annulaires stables avec des cations métalliques. Il doit être noté que les bisphosphonates ont également une activité de chélation. Le  
30 terme "agent chélateur" est par conséquent entendu comme étant un chélateur qui séquestre des ions métalliques

concurrément avec le bisphosphonate utilisé comme le principe actif dans la composition pharmaceutique.

Le terme "acceptable sur le plan pharmaceutique" tel qu'utilisé dans le présent document signifie que les sels ou les agents chélateurs sont acceptables d'un point de vue de la toxicité.

Le terme "sel acceptable sur le plan pharmaceutique" concerne des sels d'ammonium, des sels de métaux alcalins tels que sels de potassium et de sodium (incluant des sels mono, di et trisodiques) (qui sont préférés), des sels de métaux alcalino-terreux tels que sels de calcium et de magnésium, des sels avec des bases organiques tels que sels de dicyclohexylamine, N-méthyl-D-glucamine, et des sels avec des acides aminés tels que arginine, lysine, etc.

Le terme "alkyle", seul ou en combinaison, signifie un groupe alkyle cyclique, à chaîne droite, ou à chaîne ramifiée contenant un maximum de 30, de préférence, un maximum de 10, et plus de préférence, un maximum de 7, atomes de carbone, p. ex., méthyle, éthyle, n-propyle, 2-méthylpropyle (iso-butyl), 1-méthyléthyl (iso-propyl), n-butyl, 1,1-diméthyléthyl (t-butyl), et pentyle. Le terme "alkyle" comprend également les groupes définis précédemment, facultativement remplacés par les groupes phényle, pyridyle, furanyle, pyrrolidinyle, imidazolyle, amino, mono ou dialkylamino, hydroxy, SH, et alkoxy.

Le terme "diluant" signifie un constituant dans une préparation médicinale qui manque d'activité pharmacologique mais est nécessaire ou désirable sur le plan pharmaceutique. Par exemple, un diluant peut être un liquide pour la dissolution de médicament(s) à injecter, p. ex., l'eau.

Le terme "solvants" concerne un liquide qui contient une autre substance en solution, c'est-à-dire, la dissout, p. ex., l'eau.

Le terme "conservateurs" concerne une substance ajoutée à une préparation pharmaceutique pour empêcher une  
5 croissance bactérienne.

Le terme "dispositif" signifie un appareil pour un but spécifique. Dans la présente invention, le but est de permettre, de supporter ou de faciliter l'administration parentérale de médicaments.

10 Le terme "anesthésique local" concerne un composé qui diminue de manière réversible la fonction neuronale au site d'application, en produisant une perte de capacité à percevoir la douleur et/ou d'autres sensations, p. ex., chlorhydrate de lidocaïne.

15 De manière plus détaillée, la présente invention est destinée à une composition parentérale comprenant un bisphosphonate et un agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique. Les compositions parentérales peuvent avoir la forme d'un liquide, p. ex., une solution aqueuse, ou une poudre stérile  
20 et/ou un lyophilisat. Un liquide, p. ex., de l'eau, peut être ajouté à la poudre stérile et/ou au lyophilisat pour donner une solution pour l'administration.

Dans un mode de réalisation préféré de la présente invention, la composition précédente est un liquide, de préférence, une  
25 solution aqueuse.

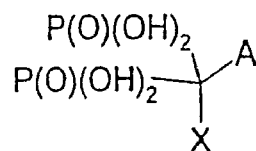
Des bisphosphonates en tant qu'agents pharmaceutiques sont décrits par exemple dans le Brevet américain 4 509 612, le Brevet américain 4 666 895, le Brevet américain 4 719 203, le document EP-A-252 504, le document EP-A-252 505, le Brevet



américain No. 4 777 163, le Brevet américain No. 5 002 937, le Brevet américain No. 4 971 958 et le Brevet américain No. 4 958 839.

Des méthodes pour la préparation d'acides bisphosphoniques peuvent être trouvées dans, p. ex., le Brevet américain No. 3.962.432 ; le Brevet américain No. 4 054 598 ; le Brevet américain No. 4 277 108 ; le Brevet américain No. 4.327.039 ; le Brevet américain No. 4 407 761 ; le Brevet américain No. 4 621 077 ; le Brevet américain No. 4 624 947 ; le Brevet américain No. 4 746 654 ; le Brevet américain No. 4 922 077 ; le Brevet américain No. 4 970 335 ; le Brevet américain No. 5 019 651 ; le Brevet américain No. 4 761 406 ; le Brevet américain No. 4 876 248 ; la Rev. Chim. Org. 32, 4111 (1967) et le document EP-A-252 504. Les sels d'acides bisphosphoniques acceptables sur le plan pharmaceutique peuvent également être employés dans la présente invention. Des exemples de sels d'acides bisphosphoniques de base incluent des sels d'ammonium, des sels de métaux alcalins tels que sels de potassium et de sodium (incluant des sels mono, di et trisodiques) (qui sont préférés), des sels de métaux alcalino-terreux tels que sels de calcium et de magnésium, des sels avec des bases organiques tels que sels de dicyclohexylamine, N-méthyl-D-glucamine, et des sels avec des acides aminés tels que arginine, lysine, etc. Les sels non toxiques, acceptables sur le plan physiologique, sont préférés. Les sels peuvent être préparés par des méthodes connues dans l'art, telles que décrites dans la Pub. de Brevet européen No. 252.504 ou dans le Brevet américain No. 4.922.077.

Dans un mode de réalisation de la présente invention, le terme "bisphosphonate" de la présente invention correspond à des composés de formule générale



5 dans laquelle A et X sont sélectionnés indépendamment dans le groupe consistant en hydrogène, hydroxy, halogène, amino, SH, pentyle, alkyle, mono ou dialkylamino, mono ou dialkylaminoalkyle, alkoxy, thioalkyle, thiophényle, et en fractions aryle ou hétéroaryle sélectionnées dans le groupe consistant en phényle, pyridyle, furanyle, pyrrolidinyle, imidazolyle, et benzyle, dans lequel la fraction aryle ou hétéroaryle est facultativement remplacée par l'alkyle.

10 Dans la formule chimique précédente, A peut inclure X et X inclure A, de sorte que les deux fractions peuvent former une partie de la même structure cyclique.

15 La formule chimique précédente est également destinée à comprendre des structures hétéroaromatiques, aromatiques, et carbocycliques pour le(s) substituant(s) A et/ou X, p. ex., naphthyle, quinolye, isoquinolye, adamantyle, et chlorophénylthio.

20 Des structures préférées sont celles dans lesquelles A est sélectionné dans le groupe consistant en hydrogène, hydroxy, et halogène, et X est sélectionné dans le groupe consistant en alkyle, halogène, thiophényle, thioalkyle et dialkylaminoalkyle.

25 Des structures plus préférées sont celles dans lesquelles A est sélectionné dans le groupe consistant en hydrogène, hydroxy, et Cl, et X est sélectionné dans le groupe consistant en alkyle, Cl, chlorophénylthio et dialkylaminoalkyle.

Des structures encore plus préférées concernent les

composés définis précédemment avec la réserve que l'alendronate n'est pas inclus.

Un cas plus préféré est lorsque A est de l'hydroxy et X est (N-méthyl-N-pentyl)amino-éthyle, c'est-à-dire, de l'ibandronate.

- 5 Des exemples de bisphosphonates, c'est-à-dire, des acides bisphosphoniques et des sels de ceux-ci acceptables sur le plan pharmaceutique qui peuvent être employés comme principes actifs dans la présente invention incluent :
- 10 a) 4-amino-1-hydroxybutylidène-1,1-acide bisphosphonique (alendronate),
  - b) N-méthyl-4-amino-1-hydroxybutylidène-1,1-acide bisphosphonique,
  - c) 4-(N,N-diméthylamino)-1-hydroxybutylidène-1,1-acide bisphosphonique,
  - 15 d) 3-amino-1-hydroxypropylidène-1,1-acide bisphosphonique (pamidronate),
  - e) 3-(N-méthyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique (acide ibandronique),
  - f) [3-(N-méthyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique, sel monosodique, monohydrate]
  - 20 (ibandronate),
  - g) 1-hydroxy-3-(N-méthyl-N-pentylamino)propylidène-1,1-acide bisphosphonique,
  - h) 1-hydroxy-2-[3-pyridinyl]éthylidène-1,1-acide bisphosphonique (risédronate),
  - 25 i) 4-(hydroxyméthylène-1,1-acide bisphosphonique)pipéridine,
  - j) cycloheptylaminométhylène-1,1-acide bisphosphonique (cimadronate),
  - 30 k) 1,1-dichlorométhylène-1,1-acide diphosphonique et le sel disodique (clodronate),

- l) 1-hydroxy-3-(1-pyrrolidiny)-propylidène-1,1-acide bisphosphonique (EB-1053),
- m) 1-hydroxyéthane-1,1-acide diphosphonique (acide étidronique),
- 5 n) 6-amino-1-hydroxyhexylidène-1,1-acide bisphosphonique (néridronate),
- o) 3-(diméthylamino)-1-hydroxypropylidène-1,1-acide bisphosphonique (olpadronate),
- p) [2-(2-pyridinyle)éthylidène]-1,1-acide bisphosphonique (piridronate),
- 10 q) (4-chlorophényl)thiométhane-1,1-acide diphosphonique (tiludronate),
- r) 1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)éthylidène-1,1-acide bisphosphonique (zolendronate),
- 15 s) [(cycloheptylamino)-méthylène]-acide bisphosphonique (icadronate), et/ou
- t) [1-Hydroxy-2imidazo-(1,2-a) pyridine-3-yléthylidène]-acide bisphosphonique et sels de celui-ci acceptables sur le plan pharmaceutique.

20 Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, des bisphosphonates peuvent être sélectionnés dans le groupe consistant en composés b) à t) et en sels de ceux-ci acceptables sur le plan pharmaceutique.

25 Les préférés sont les bisphosphonates sélectionnés dans le groupe consistant en cimadronate, clodronate, tiludronate, étidronate, ibandronate, risédronate, piridronate, pamidronate, zolendronate et des sels de ceux-ci acceptables sur le plan pharmaceutique.

30 Dans un mode de réalisation plus préféré de la présente invention, le bisphosphonate est 3-(N-méthyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique (acide

ibandronique) ou des sels de celui-ci acceptables sur le plan pharmaceutique, ou encore plus de préférence, 3-(N-méthyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique, sel monosodique, monohydrate.

5 L'agent chélateur ou chélateur sur le plan pharmaceutique ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique suivant la présente invention est un composé, qui forme par  
deux de ses groupes fonctionnels ou plus des complexes  
annulaires stables avec des cations métalliques, p. ex., de  
10 préférence, un acide polyacétique ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, comme EDTA et DTPA. Les agents chélateurs sont des complexes, qui à la différence de ligands simples, p. ex., ferrocyanure ( $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ ), qui forment des sels complexes par une liaison unique  
15 fournie par une paire d'électrons célibataires, sont capables de former plusieurs liaisons. L'éthylènediamine, par exemple, est bidenté (deux liaisons), le tripyridile est tridenté (trois) et l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA) est hexadenté (six), ce qui le rend particulièrement efficace comme agent  
20 chélateur pharmaceutique. L'une des conséquences de la chélation est la formation d'une structure cyclique qui a une stabilité thermique et thermodynamique élevée analogue à des cycles aromatiques. En outre, le complexe chélaté est habituellement plus stable que le ligand, puisque deux  
25 liaisons doivent se rompre, et bien qu'une puisse casser, une reconstitution se produit avant que l'autre ne puisse casser. Ce phénomène est connu sous le nom d'effet chélaté.

De préférence, l'agent chélateur est un chélateur cationique bivalent et plus de préférence, le chélateur est sélectionné  
30 dans le groupe consistant en acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA), acide diéthylènetriaminepentaacétique (DTPA), acide éthylèneglycol

bis-(amino- $\beta$ -éthyléther)-tétraacétique (EGTA), acide  
N(hydroxyéthyl) éthylènediaminetriacétique (HEDTA), acide  
nitrilotriacétique (NTA), triéthanolamine, 8-hydroxyquinoline,  
acide citrique, acide tartarique, acide phosphorique, acide  
5 gluconique, acide saccharique, acide thiodipropionique, acide  
acétonique dicarboxylique, lécithine, di(hydroxyéthyl)glycine,  
phénylalanine, tryptophane, glycérine, sorbitol et des sels de  
ceux-ci acceptables sur le plan pharmaceutique.

Plus de préférence, l'agent chélateur est sélectionné dans le  
10 groupe consistant en EDTA, DTPA, acide citrique, acide  
tartarique, acide phosphorique, acide gluconique ou un sel de  
ceux-ci acceptable sur le plan pharmaceutique et encore plus  
de préférence l'agent chélateur sur le plan pharmaceutique  
est EDTA et DTPA ou un sel de ceux-ci acceptable sur le plan  
15 pharmaceutique.

Dans un mode de réalisation préféré de la présente  
invention, le rapport molaire entre le bisphosphonate et  
l'agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique est  
d'environ 1/0,01 à environ 1/500, plus de préférence, environ  
20 1/0,1 à environ 1/50, et encore plus de préférence, est  
d'environ 1/10.

Par exemple, une formulation contenant 1 mg  
d'ibandronate/ml de sérum physiologique ajusté à pH 7,4. De  
l'EDTA a été ajoutée à la solution d'ibandronate à une plage  
25 de concentration de 0,1 à 10 mg/ml. Cela correspond à des  
rapports molaires ibandronate-EDTA d'approximativement  
1/0,1 à 1/10. L'effet d'amélioration de EDTA s'est révélé  
proportionnel à la dose administrée. Au rapport le plus faible  
de 1/0,1, il y avait encore un effet bénéfique et au rapport le  
30 plus élevé de 1/10, les réactions indésirables locales n'étaient  
toujours pas complètement supprimées. On peut ainsi

considérer que des rapports molaires plus faibles et plus élevés sont également utiles pour améliorer la tolérance locale de formulations de bisphosphonate administrées par voie parentérale. De plus, l'effet de EDTA sur la réaction locale provoquée par l'alendronate, ainsi que l'efficacité de DTPA comme agent chélateur pourrait également être démontrés.

La composition telle que définie précédemment peut contenir un ou plusieurs agent(s) chélateur(s) supplémentaire(s) acceptable(s) sur le plan pharmaceutique, tel que défini précédemment.

Les excipients peuvent être des diluants, des solvants et/ou des conservateurs sélectionnés, p. ex., eau, alcools, polyols, glycérine, et huiles végétales. Les compositions suivant la présente invention peuvent comprendre un ou plusieurs de ces excipients acceptables sur le plan pharmaceutique.

Dans un mode de réalisation préféré de la présente invention, la composition telle que définie précédemment peut comprendre un bisphosphonate ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, un agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique, un agent d'isotonicité (un agent d'ajustement d'isotonicité tel que décrit ci-dessous), un agent d'ajustement de pH (c'est-à-dire, acide, base, tampon, tel que décrit précédemment), et un solvant. Ces compositions peuvent contenir facultativement en plus un anesthésique local.

Dans un mode de réalisation plus préféré de la présente invention, le pH de la solution des compositions définies précédemment est dans la plage de 2 à 10, de préférence 4 à 9, plus de préférence 6 à 8, et le plus de préférence 7 à 8, p.

ex. environ 7,4.

Dans un mode de réalisation encore plus préféré de la présente invention, la composition définie précédemment est une composition parentérale comprenant

5 a) 0,1 à 10 mg de 3-(N-méthyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique, de sel monosodique, de monohydrate et

b) 0,5 à 50 mg de EDTA, Na<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O.

Par exemple, la composition précédente peut comprendre

10 a) 0,1 à 10 mg de 3-(N-méthyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique, de sel monosodique, de monohydrate ; et

b) 0,5 à 50 mg de EDTA, Na<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O ;

c) environ 9,0 mg de chlorure de sodium ;

15 d) de l'hydroxyde de sodium en q.s. à un pH d'environ 7,4 ;  
et

e) de l'eau pour l'injection en q.s. à 0,5 ou 1,0 ml.

De manière plus détaillée, une composition parentérale peut comprendre environ 1,125 mg de sel de sodium ibandronate,  
20 environ 10 mg de EDTA, Na<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O, environ 9,0 mg de chlorure de sodium, d'hydroxyde de sodium en q.s. à un pH de 7,4, et de l'eau pour l'injection en q.s. à 1,0 ml.

De préférence, une composition parentérale peut comprendre environ 1,125 mg de sel de sodium ibandronate, environ 10  
25 mg de EDTA, Na<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O, environ 5,78 mg d'hydrochlorure de lidocaïne, environ 9,0 mg de chlorure de sodium, d'hydroxyde de sodium en q.s. à un pH de 7,4, et de l'eau pour l'injection en q.s. à 1,0 ml.

En outre, l'invention comprend un processus pour préparer  
30 une composition telle que définie précédemment, comprenant



un mélange d'au moins un bisphosphonate avec au moins un agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique et un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

5 L'invention comprend également un processus pour préparer une composition telle que définie précédemment en mélangeant au moins un bisphosphonate avec au moins un agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique et un anesthésique local.

10 Les compositions de la présente invention sont utiles pour le traitement et la prévention de maladies mettant en jeu une résorption osseuse, et plus spécialement, l'ostéoporose, la maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne, et la maladie osseuse métabolique. L'invention comprend en outre une

15 méthode pour le traitement et la prévention de maladies mettant en jeu une résorption osseuse, et plus spécialement, l'ostéoporose, la maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne, et la maladie osseuse métabolique comprenant l'étape d'administration à un patient d'une composition telle que définie précédemment.

20 L'invention inclut en outre des dispositifs pour la libération prolongée locale et générale comprenant une composition telle que définie précédemment.

De manière plus détaillée, la composition telle que définie précédemment peut contenir des excipients supplémentaires

25 sélectionnés parmi les solvants et les co-solvants (eau pour injection, éthanol, glycérol, propylèneglycol, polyéthylèneglycol, différentes huiles), les agents de solubilisation, mouillants, de mise en suspension, émulsionnants ou épaississants (carboxyméthylcellulose,

30 Crémophore EL, sodium désoxycholate, gélatine, lécithine, polysorbate 20 et 80, poloxamère), les anti-oxydants et les

réducteurs (acide ascorbique, sodium bisulfite, sodium métabisulfite), les conservateurs antimicrobiens (alcool benzylique, parabène propyle et méthyle), les tampons et les agents d'ajustement de pH (acétate, citrate, lactate, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium), les diluants, les protecteurs, et les agents d'isotonicité (chlorure de sodium, glucose, mannitol), ou un anesthésique local (lidocaïne, benzocaïne, buvicaïne, procaïne, tétracaïne).

Dans un mode de réalisation préféré de la présente invention, la composition est une composition parentérale comprenant un bisphosphonate et un (des) agent(s) chélateur(s) acceptable(s) sur le plan pharmaceutique tel(s) que défini(s) précédemment.

La voie d'administration parentérale des compositions telles que définies précédemment comprend généralement une injection ou perfusion sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, percutanée, intracutanée, intranasale, intra-artérielle et intrapéritonéale. De préférence, la voie parentérale comprend une injection ou perfusion sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse, et plus de préférence, l'injection ou perfusion sous-cutanée.

L'invention concerne en outre l'utilisation des compositions définies précédemment pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement et la prévention de maladies mettant en jeu une résorption osseuse, et plus spécialement, l'ostéoporose, la maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne, et la maladie osseuse métabolique. L'invention concerne également l'utilisation de la composition précédente pour la préparation de médicaments utiles pour la prévention de l'altération des tissus après administration parentérale de bisphosphonates, de préférence, par administration d'une

solution aqueuse.

De plus, l'invention concerne également un dispositif pour la libération prolongée locale et générale comprenant une composition telle que définie précédemment. Par exemple, de  
5 tels dispositifs peuvent consister en pompes osmotiques implantées ou en pompes à perfusion portables extérieurement connectées à un tube d'alimentation et/ou une canule insérée de manière sous-cutanée.

En outre, l'invention concerne également un dispositif pour  
10 permettre, faciliter ou supporter l'administration parentérale d'une composition telle que définie précédemment. Par exemple, le dispositif peut être utilisé pour obtenir une libération prolongée locale et générale comprenant des pompes à perfusion portables connectées à un tube  
15 d'alimentation et/ou une canule insérée de manière sous-cutanée (p. ex., Appareil d'Injection Portable ; Brevet américain No. 4 886 499) ou pour réduire la douleur locale occasionnée par l'injection, par exemple, injecteurs sans aiguilles (p. ex., MicroPor<sup>TM</sup>, Medi-jector<sup>TM</sup>).

En outre, l'invention concerne également des formulations  
20 injectables, qui libèrent une composition telle que définie précédemment d'une manière prolongée et qui peuvent réduire la douleur locale occasionnée par l'injection. Par exemple, la formulation à libération prolongée peut comprendre des  
25 composés formant dépôt tels que différentes huiles acceptables sur le plan pharmaceutique, des agents épaississants (carboxyméthylcellulose, poloxamère, gélatine), des polymères formant des microparticules biodégradables (polymères lactides/glycolides, polyanhydrides, chitosane) ou  
30 des polyélectrolytes acceptables sur le plan pharmaceutique (Albumine, Protamine).

L'invention va maintenant être illustrée en détails par les figures et les exemples suivants.

### EXEMPLES

#### Exemple 1 : Tolérance locale, Essai I

5 Des groupes de 3 rats ont été traités avec des formulations d'essai contenant 1 mg d'ibandronate / ml de sérum physiologique tamponnées à un pH de 7,4. Un groupe de rats a reçu la formulation d'essai sans aucun additif supplémentaire, un autre groupe a reçu la solution d'essai  
10 avec 1 mg de EDTA/ml en tant qu'additif. Le dos du rat a été rasé un jour avant le traitement. Un volume de 0,5 ml pour chaque groupe a été injecté de manière sous-cutanée en trois emplacements différents de la partie droite du dos rasé. Le côté gauche du dos a été traité avec la formulation  
15 correspondante sans ibandronate (placebo). Des réactions locales ont été évaluées par un système de cotation pour le gonflement : 0 = pas de réaction, 0,5 = gonflement à peine perceptible, 1 = léger gonflement, 2 = gonflement modéré, 3 = gonflement marqué, 4 = gonflement grave. Les animaux ont  
20 été observés pendant 9 jours, et ensuite autopsiés. A l'autopsie, le diamètre des lésions sous-cutanées, consistant principalement en rubéfaction ou gonflement, a été mesuré. Les résultats sont présentés sur les figures 1 et 2.

#### Exemple 2 : Tolérance locale, Essai II

25 Le même type d'essai que celui décrit dans l'exemple 1 a été appliqué pour examiner la dépendance à la concentration de l'effet d'EDTA. De l'EDTA a été ajouté à des concentrations de 0,1, 1,0 et 10 mg/ml. Les résultats sont présentés sur les figures 3 et 4.

30

#### Exemple 3 : Tolérance locale, Essai III

Le même type d'essai que celui décrit dans l'exemple 1 a été

appliqué pour examiner l'efficacité du DTPA sur la réaction locale à l'ibandronate injecté s.c.. Du DPTA a été ajouté à une concentration de 10 mg/ml. Les résultats sont présentés sur les figures 5 et 6.

5

#### Exemple 4 : Tolérance locale, Essai IV

Le même type d'essai que celui décrit dans l'exemple 1 a été appliqué pour examiner l'efficacité de l'EDTA sur la réaction locale à l'ibandronate injecté s.c.. Les formulations d'essai  
10 contenaient 3 mg d'alendronate / ml de sérum physiologique tamponnées à un pH de 7,4. De l'EDTA a été ajouté à une concentration de 10 mg/ml. Les résultats sont présentés sur les figures 7 et 8.

En conclusion, il est clairement évident que la présence d'un  
15 agent chélateur, tel qu'EDTA ou DTPA, en formulations injectables de bisphosphonates, tel qu'alendronate ou ibandronate, réduit à la fois l'intensité et la durée de gonflement local à l'emplacement d'injection et l'importance des découvertes sous-cutanées à l'autopsie après 9 jours.

#### 20 Exemple 5 : Composition parentérale I

Sel de sodium ibandronate	1,125 mg
EDTA, Na <sub>2</sub> , 2H <sub>2</sub> O	10,0 mg
Chlorure de sodium	9,0 mg
Hydroxyde de sodium en q.s. à	pH 7,4
Eau pour injection en q.s. à	1,0 ml

#### Exemple 6 : Composition parentérale II

Sel de sodium ibandronate	1,125 mg
DTPA	10,0 mg

Chlorure de sodium	9,0 mg
Hydroxyde de sodium en q.s. à	pH 7,4
Eau pour injection en q.s. à	1,0 ml

Exemple 7 : Composition parentérale III

Alendronate	3,0 mg
EDTA, Na <sub>2</sub> , 2H <sub>2</sub> O	10,0 mg
Chlorure de sodium	9,0 mg
Hydroxyde de sodium en q.s. à	pH 7,4
Eau pour injection en q.s. à	1,0 ml

5 Exemple 8 : Composition parentérale IV

Sel de sodium ibandronate	1,125 mg
EDTA, Na <sub>2</sub> , 2H <sub>2</sub> O	10,0 mg
Hydrochlorure de lidocaïne	5,78 mg
Chlorure de sodium	9,0 mg
Hydroxyde de sodium en q.s. à	pH 7,4
Eau pour injection en q.s. à	1,0 ml

Figures :

10 Figure 1 : Degré moyen de gonflement après injection s.c. de solution d'ibandronate, pH 7,4 avec et sans 0,1 % d'EDTA (n = 9) ;

Figure 2 : Diamètre moyen de découvertes sous-cutanées 9 jours après l'injection s.c. de solution d'ibandronate, pH 7,4 avec et sans 0,1 % d'EDTA (n = 9) ;

15 Figure 3 : Degré moyen de gonflement après injection s.c. de solution d'ibandronate, pH 7,4 avec et sans EDTA (n = 9). Les données avec 0,1 % d'EDTA sont combinées avec les

résultats du premier essai (n = 18) ;

Figure 4 : Diamètre moyen de découvertes sous-cutanées 9 jours après l'injection s.c. de solution d'ibandronate, pH 7,4 avec et sans EDTA (n = 9). Les données avec 0,1 % d'EDTA  
5 sont combinées avec les résultats du premier essai (n = 18).

Figure 5 : Degré moyen de gonflement après injection s.c. de solution d'ibandronate, pH 7,4 avec et sans 1 % de DTPA (n = 12).

Figure 6 : Diamètre moyen de découvertes sous-cutanées 9  
10 jours après l'injection s.c. de solution d'ibandronate, pH 7,4 avec et sans DTPA (n = 12).

Figure 7 : Degré moyen de gonflement après injection s.c. de solution d'alendronate, pH 7,4 avec et sans 1 % d'EDTA (n = 9).

15 Figure 8 : Diamètre moyen de découvertes sous-cutanées 9 jours après l'injection s.c. de solution d'alendronate, pH 7,4 avec et sans EDTA (n = 9).

## REVENDICATIONS

1. Composition parentérale comprenant un bisphosphonate, un agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique et un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.
2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le bisphosphonate est un composé sélectionné dans le groupe consistant en
- a) N-méthyl-4-amino-1-hydroxybutylidène-1,1-acide bisphosphonique,
  - b) 4-(N,N-diméthylamino)-1-hydroxybutylidène-1,1-acide bisphosphonique,
  - c) 3-amino-1-hydroxypropylidène-1,1-acide bisphosphonique (pamidronate),
  - d) 3-(N-méthyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique (acide ibandronique),
  - e) [3-(N-méthyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique, sel monosodique, monohydrate] (ibandronate),
  - f) 1-hydroxy-3-(N-méthyl-N-pentylamino)propylidène-1,1-acide bisphosphonique,
  - g) 1-hydroxy-2-[3-pyridinyl]éthylidène-1,1-acide bisphosphonique (risédronate),
  - h) 4-(hydroxyméthylène-1,1-acide bisphosphonique)pipéridine,
  - i) cycloheptylaminométhylène-1,1-acide bisphosphonique (cimadronate),
  - j) 1,1-dichlorométhylène-1,1-acide diphosphonique et le sel disodique (clodronate),
  - k) 1-hydroxy-3-(1-pyrrolidinyl)-propylidène-1,1-acide bisphosphonique (EB-1053),
  - l) 1-hydroxyéthane-1,1-acide diphosphonique (acide



- étidronique),
- m) 6-amino-1-hydroxyhexylidène-1,1-acide bisphosphonique  
(néridronate),
- n) 3-(diméthylamino)-1-hydroxypropylidène-1,1-acide  
5 bisphosphonique (olpadronate),
- o) [2-(2-pyridinyle)éthylidène]-1,1-acide bisphosphonique  
(piridronate),
- p) (4-chlorophényl)thiométhane-1,1-acide diphosphonique  
(tiludronate), et/ou
- 10 q) 1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)éthylidène-1,1-acide  
bisphosphonique (zolendronate),
- r) [(cycloheptylamino)-méthylène]-acide bisphosphonique  
(icadronate), et/ou
- s) [1-hydroxy-2imidazo-(1,2-a) pyridine-3-yléthylidène]-acide  
15 bisphosphonique et sels de celui-ci acceptables sur le  
plan pharmaceutique.

3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à  
2, dans laquelle le bisphosphonate est sélectionné dans le  
groupe consistant en cimadronate, clodronate, tiludronate,  
20 étidronate, ibandronate, risédronate, piridronate, pamidronate,  
zolendronate et des sels de ceux-ci acceptables sur le plan  
pharmaceutique.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à  
3, dans laquelle le bisphosphonate est 3-(N-méthyl-N-pentyl)  
25 amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique (acide  
ibandronique) ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan  
pharmaceutique.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à  
4, dans laquelle le bisphosphonate est 3-(N-méthyl-N-pentyl)  
30 amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique, sel  
monosodique, monohydrate.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique est un composé, qui forme par deux de ses groupes fonctionnels ou plus des complexes annulaires avec des cations métalliques.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle l'agent chélateur est un acide polyacétique acceptable sur le plan pharmaceutique ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle l'agent chélateur sur le plan pharmaceutique est sélectionné dans le groupe consistant en EDTA, DTPA, EGTA, HEDTA, NTA, triéthanolamine, 8-hydroxyquinoline, acide citrique, acide tartarique, acide phosphorique, acide gluconique, acide saccharique, acide thiodipropionique, acide acétonique dicarboxylique, lécithine, di(hydroxyéthyl)glycine, phénylalanine, tryptophane, glycérine, sorbitol et des sels de ceux-ci acceptables sur le plan pharmaceutique.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle l'agent chélateur est sélectionné dans le groupe consistant en EDTA, DTPA, acide citrique, acide tartarique, acide phosphorique, acide gluconique ou un sel de ceux-ci acceptable sur le plan pharmaceutique.
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle l'agent chélateur sur le plan pharmaceutique est EDTA et DTPA ou un sel de ceux-ci acceptable sur le plan pharmaceutique.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle le rapport molaire entre le bisphosphonate

et l'agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique est d'environ 1/0,01 à environ 1/500.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans laquelle le rapport molaire entre le bisphosphonate et l'agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique est  
5 d'environ 1/0,1 à environ 1/50.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans laquelle le rapport molaire entre le bisphosphonate et l'agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique est  
10 d'environ 1/10.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans laquelle la composition comprend un ou plusieurs agent(s) chélateur(s) supplémentaire(s) acceptable(s) sur le plan pharmaceutique.

15. Composition selon la revendication 14, dans laquelle les excipients sont sélectionnés parmi des diluants, des solvants et/ou des conservateurs.

16. Composition selon les revendications 1 à 15, comprenant un bisphosphonate ou un sel de celui-ci acceptable sur le plan  
20 pharmaceutique, un agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique, un agent d'isotonicité, un agent d'ajustement de pH, et un solvant.

17. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, comprenant de plus un anesthésique local.

18. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, dans laquelle le pH est dans la plage de 2 à 10.

19. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, dans laquelle le pH est dans la plage de 4 à 9.

20. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, dans laquelle le pH est dans la plage de 6 à 8.
21. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, dans laquelle le pH est dans la plage de 7 à 8.
- 5 22. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, dans laquelle le pH est d'environ 7,4.
23. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 22 étant une composition parentérale comprenant
- 10 a) 0,1 à 10 mg de 3-(N-méthyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique, de sel monosodique, de monohydrate et
- b) 0,5 à 50 mg de EDTA, Na<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O.
24. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 23 comprenant
- 15 a) 0,1 à 10 mg de 3-(N-méthyl-N-pentyl) amino-1-hydroxypropane-1,1-acide bisphosphonique, de sel monosodique, de monohydrate ;
- b) 0,5 à 50 mg de EDTA, Na<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O ;
- c) environ 9,0 mg de chlorure de sodium ;
- 20 d) de l'hydroxyde de sodium en q.s. à un pH d'environ 7,4 ;  
et
- e) de l'eau pour l'injection en q.s. à 0,5 ou 1,0 ml.
25. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 24 comprenant environ 1,125 mg de sel de sodium ibandronate, environ 10 mg de EDTA, Na<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O, environ 9,0 mg de chlorure de sodium, d'hydroxyde de sodium en q.s. à un pH de 7,4, et de l'eau pour l'injection en q.s. à 1,0 ml.
- 25 26. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 25 comprenant environ 1,125 mg de sel de sodium

ibandronate, environ 10 mg de EDTA,  $\text{Na}_2, 2\text{H}_2\text{O}$ , environ 5,78 mg d'hydrochlorure de lidocaïne, environ 9,0 mg de chlorure de sodium, d'hydroxyde de sodium en q.s. à un pH de 7,4 et de l'eau pour l'injection en q.s. à 1,0 ml.

- 5 27. Processus pour préparer une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 26, comprenant le mélange d'au moins un bisphosphonate avec au moins un agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique.
- 10 28. Processus pour préparer une composition selon la revendication 27, comprenant le mélange d'au moins un bisphosphonate avec au moins un agent chélateur acceptable sur le plan pharmaceutique et un anesthésique local.
- 15 29. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 26 pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement et la prévention de maladies mettant en jeu une résorption osseuse, et plus spécialement, l'ostéoporose, la maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne, et la maladie osseuse métabolique.
- 20 30. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 26 pour la préparation de médicaments pour la prévention de l'altération des tissus après administration parentérale de bisphosphonates.
31. Utilisation selon la revendication 30 dans laquelle la composition est une solution aqueuse.
- 25 32. Méthode pour le traitement et la prévention de maladies mettant en jeu une résorption osseuse, et plus spécialement, l'ostéoporose, la maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne, et la maladie osseuse métabolique comprenant l'étape d'administration à un patient d'une composition selon l'une

quelconque des revendications 1 à 26.

33. Dispositif pour la libération prolongée locale et générale comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 26.

5 34. L'invention tel que décrite précédemment.

(Huit cent treize lignes)  
(Vingt huit pages )

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**  
**P.P. SABA & CO., Casablanca**