



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 30501 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/08**

(43) Date de publication :
01.06.2009

(21) N° Dépôt :
31456

(22) Date de Dépôt :
05.12.2008

(30) Données de Priorité :
22.05.2006 KR 10-2006-0045715 ; 21.05.2007 KR 10-2007-0049340

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/KR2007/002479 22.05.2007

(71) Demandeur(s) :
SK CHEMICALS CO., LTD., 600 JEONGJA 1(ii)-DONG, JANGAN-GU, SUWON-SI GYEONGGI-DO 440-300 (KR)

(72) Inventeur(s) :
KIM, Nam Ho ; LEE, Jin Young ; KIM, Jae-Sun ; LEE, Nam Kyu ; JANG, Woo Jae ; OH, Joon Gyo ; LEE, Yoon-Jung ; KIM, Woong Sik ; SUNG, Jin-Heung ; UM, Key An

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE STABLE CONTENANT DU DOCETAXEL ET SON PROCEDE DE PREPARATION.**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique stable pour injection contenant du docétaxel et son procédé de préparation. Plus particulièrement, la présente invention concerne une composition pharmaceutique pour injection contenant du docétaxel et présentant une stabilité au stockage améliorée par comparaison avec les médicaments classiques. La préparation de cette composition consiste à dissoudre du docétaxel, un composé hydro-insoluble, dans de l'eau distillée après son mélange avec de la cyclodextrine (CD) et un polymère hydrosoluble tel que l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC), le polyéthylène glycol (PEG) ou la polyvinylpyrrolidone (PVP), puis à lyophiliser le mélange. L'invention concerne également un procédé de préparation de cette composition.

ABRÉGÉ

5 La présente invention concerne une composition pharmaceutique stable
pour injection contenant du docétaxel et son procédé de préparation. Plus
particulièrement, la présente invention concerne une composition
pharmaceutique pour injection contenant du docétaxel et présentant une stabilité
au stockage améliorée par comparaison avec les médicaments classiques. La
10 préparation de cette composition consiste à dissoudre du docétaxel, un composé
hydro-insoluble, dans de l'eau distillée après son mélange avec de la
cyclodextrine (CD) et un polymère hydrosoluble tel que l'hydroxypropyl
méthylcellulose (HPMC), le polyéthylène glycol (PEG) ou la polyvinylpyrrolidone
(PVP), puis à lyophiliser le mélange. L'invention concerne également un procédé
15 de préparation de cette composition.

20



01 JUIN 2009

Titre**COMPOSITION PHARMACEUTIQUE STABLE CONTENANT DU DOCÉTAXEL
ET SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION**

5

Domaine technique

La présente invention concerne une composition pharmaceutique stable pour injection contenant du docétaxel et son procédé de préparation. Plus particulièrement, la présente invention concerne une composition pharmaceutique pour injection contenant du docétaxel et présentant une stabilité au stockage améliorée par comparaison avec celle des médicaments classiques. La préparation de cette composition consiste à dissoudre du docétaxel, un composé hydro-insoluble, dans de l'eau distillée après son mélange avec de la cyclodextrine (CD) et un polymère hydrosoluble tel que l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC), le polyéthylène glycol (PEG) ou la polyvinylpyrrolidone (PVP), puis à lyophiliser le mélange. L'invention concerne également un procédé de préparation de cette composition.

20 Technique antérieure

Le docétaxel est un agent anticancéreux efficace dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, du cancer des seins, du cancer des ovaires, du cancer de la tête et du cancer cervical. Il est disponible dans le commerce sous le nom de Taxotère^R, marque commerciale de Sanofi-Aventis. Le docétaxel est un taxoïde semi-synthétique fortement lipophile, mais presque hydro-insoluble. À l'heure actuelle, le docétaxel est distribué sous forme de barquette thermoformée en carton comportant un flacon unidose de Taxotère contenant du docétaxel dissous dans du polysorbate 80 et un flacon unidose de solvant destiné au Taxotère contenant 13% m/m d'une solution d'éthanol, le contenu de ces derniers étant mélangé pour préparer un prémélange présentant

une solubilité de 10 mg/mL, puis ajouté à une poche de perfusion contenant une solution saline physiologique. La solution de perfusion finale devrait présenter une concentration en docétaxel comprise entre 0.3 et 0.9 mg/mL. Si la concentration est supérieure à 0.9 mg/mL, un risque de précipitation peut se présenter. En complément, une réaction hypersensible peut se produire due à l'emploi de polysorbate 80, alors que la présence d'éthanol peut causer des réactions secondaires.

La demande WO 98/30205 divulgue un procédé d'utilisation de vitamine E PEGylée en tant que tensioactif alors que le brevet US 2004/0127551 décrit un procédé d'utilisation de vitamine E TPGS (succinate de D- α -tocophéryl polyéthylène glycol 1000). Ils n'ont toutefois pas réussi à obtenir une composition stable contenant une concentration en docétaxel élevée.

Le brevet coréen n° 310839 divulgue un procédé consistant à préparer une matrice de polyvinylpyrrolidone et mélanger celle-ci avec de l'éthanol anhydre et un solvant tel que le ricinoléate de polyoxyéthylène glycérol, du polysorbate 80, de l'éthanol anhydre et du glycol polyéthylène pour obtenir un produit injectable. Toutefois, l'invention décrite ci-dessus n'offre pas d'avantages non plus parce qu'elle inclut les substances pouvant provoquer de l'alcoolisme ou une réaction hypersensible (éthanol et polysorbate 80).

La demande WO 99/24073 déposée en 1997 divulgue un procédé pour augmenter la solubilité de docétaxel dans l'eau en utilisant de la cyclodextrine au lieu d'un tensioactif. Plus particulièrement, du docétaxel est dissous dans une petite quantité d'éthanol, la solution résultante étant ajoutée à une solution à 5% de dextrose dans de l'acétyl- γ -cyclodextrine (Ac- γ -CD) ou de l'hydroxypropylméthyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD). Puis, l'éthanol est retiré dans une large mesure par évaporation ou par un autre procédé qui convient. Par la suite, la lyophilisation est mise en œuvre pour obtenir la composition lyophilisée souhaitée. Un rapport de mélange approprié entre le docétaxel et la

cyclodextrine est compris entre 1:25 et 1:400 en fonction du poids. Un produit injectable obtenu en diluant encore plus la composition lyophilisée résultante dans une solution à 5% de dextrose présente une concentration comprise entre 0.3 et 1.2 mg/mL, permettant de maintenir la stabilité physique pendant plus de
5 72 heures.

Toutefois, cette invention souffre également du problème que l'éthanol utilisé pour dissoudre le docétaxel ne peut pas être éliminé et qu'il y a un risque de précipitation si la composition liquide résultante présente une faible
10 concentration en docétaxel. Par ailleurs, vu que l'lyophilisation est réalisée après avoir ajusté à 0.5-1.25 mg/mL la concentration en docétaxel de la composition liquide, la substance séchée présente un volume important ayant pour résultat un débit réduit d'un lot unique provenant du même lyophilisateur. En outre, lorsque la composition lyophilisée résultante est dissoute ou diluée pour son utilisation,
15 sa stabilité tend à diminuer, la composition lyophilisée résultante ne présentant pas la solubilité de 10 mg/mL, qui est la solubilité de la solution de prémélange de Taxotère. Si une injection est préparée pour une administration clinique, comme décrit dans le brevet, en la dissolvant de manière à présenter une concentration en docétaxel comprise entre 0.5 et 1.25 mg/mL, en utilisant une
20 solution à 5% de dextrose ou une solution saline à 0.9%, environ 150-200 mg de la substance devrait être utilisée, tenant compte de la dose clinique de 100 mg/m². Par conséquent, on a besoin d'environ 150-200 mL de diluant, ce qui rend très difficile la préparation de l'injection requise.

25 Par conséquent, il existe toujours un besoin pour la mise au point d'une nouvelle préparation pharmaceutique pouvant offrir une stabilité au stockage et une solubilité améliorées par comparaison avec celles de formulation classique et ne nécessitant aucun agent solubilisant nocif tel que le polysorbate ou l'éthanol.

Divulgation de l'invention**Problème technique**

5 Les présents inventeurs ont réalisé la présente invention en élaborant une composition pharmaceutique pour injection, contenant du docétaxel, qui présente une solubilité et une stabilité améliorées par comparaison avec celles des agents classiques, en combinant du docétaxel hydro-insoluble avec de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine et un polymère hydrosoluble tel que l'hydroxypropyl

10 méthylcellulose (HPMC), le polyéthylène glycol (PEG) ou la polyvinylpyrrolidone (PVP) dans de l'eau distillée pour améliorer la stabilité du docétaxel dans une solution aqueuse.

Par conséquent, il est un objectif de la présente invention de proposer une

15 composition pharmaceutique stable pour injection contenant du docétaxel et un procédé de sa préparation.

Solution technique

20 La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique pour injection contenant du docétaxel et présentant une stabilité au stockage supérieure comprenant du docétaxel, de la cyclodextrine et un polymère hydrosoluble tel que l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC), le polyéthylène glycol (PEG) ou la polyvinylpyrrolidone (PVP).

25 La présente invention concerne également un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique pour injection contenant du docétaxel et présentant une stabilité au stockage supérieure, consistant à :

30 1) mélanger et dissoudre du docétaxel avec de la cyclodextrine et un polymère hydrosoluble choisi à partir d'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC),

de polyéthylène glycol (PEG) ou de polyvinylpyrrolidone (PVP) dans de l'eau distillée;

2) stériliser et lyophiliser le mélange en résultant pour obtenir une
5 composition lyophilisée; et

3) diluer la composition lyophilisée dans de l'eau distillée, une solution de dextrose ou une solution saline physiologique.

10 Une description détaillée de la présente invention est donnée dans ce qui suit.

La présente invention concerne la préparation d'une composition pharmaceutique stable pour injection contenant du docétaxel en concentration
15 élevée en dissolvant du docétaxel dans de l'eau distillée contenant un polymère hydrosoluble choisi à partir d'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC), de polyéthylène glycol (PEG) ou de polyvinylpyrrolidone (PVP) sans utiliser un additif, tel que l'éthanol ou le polysorbate qui risquent de provoquer des effets indésirables.

20 Le procédé de préparation d'une composition pharmaceutique pour injection contenant du docétaxel conformément à la présente invention est décrit en détail dans ce qui suit.

25 Dans l'étape 1, du docétaxel est mélangé avec de la cyclodextrine et un polymère hydrosoluble dans de l'eau distillée. De préférence, le docétaxel utilisé dans la présente invention se présente sous forme anhydre ou sous forme hydratée.

30 Les cyclodextrines présentent une cavité hydrophobe de grandeur régulière protégeant les composés hydrophobes de l'environnement externe en

les logeant dans la cavité. Typiquement, les cyclodextrines se classent en α -cyclodextrine, β -cyclodextrine et γ -cyclodextrine selon leur propriété et grandeur. Autres que les trois types cités ci-dessus, d'autres dérivés de cyclodextrine peuvent être utilisés dans la présente invention. Sont utilisées, de préférence, des β -cyclodextrines ayant un diamètre de cavité compris entre 6.0 et 6.5 Å ou des dérivés de celles-ci. Plus particulièrement, on utilise de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD), normalement disponible dans le commerce sous forme d'injection et répertorié dans la Pharmacopée Européenne. De préférence, la cyclodextrine est utilisée dans une quantité allant de 5 à 400 parties en poids, plus préférentiellement, de 50 à 100 parties en poids pour 1 partie en poids de docétaxel. Si la cyclodextrine est utilisée excessivement, la composition liquide devient tellement visqueuse qu'elle ne puisse pas passer à travers le puits d'un papier filtre de 0.22 μm . Si l'on n'utilise pas suffisamment de cyclodextrine, il est impossible d'obtenir une solubilité et une stabilité appropriées. Quant à l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD), celle présentant un degré de substitution moléculaire (MS) compris entre 0.2 et 1.0, plus préférentiellement compris entre 0.4 et 0.8 est adéquate. Si le degré de substitution moléculaire est trop faible, la solubilité sera médiocre. Par contraste, s'il est trop élevé, la composition devient trop visqueuse, ce qui rend difficile sa manipulation.

20

Le polymère hydrosoluble est utilisé dans la présente invention pour améliorer la solubilité et la stabilité dans la solution et pour augmenter la solubilité de la cyclodextrine. Typiquement, on utilise à cette fin du polyéthylène glycol (PEG), de la polyvinylpyrrolidone (PVP), de la carboxyméthyl cellulose (CMC), de l'hydroxypropyl cellulose (HPC), de l'hydroxyméthyl cellulose (HMC), de l'hydroxyéthyl cellulose (HEC), de l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC), de l'hydroxypropyléthyl cellulose (HPEC), etc. De préférence, dans la présente invention, on utilise de l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC), du polyéthylène glycol (PEG) ou de la polyvinylpyrrolidone (PVP). En ce qui concerne l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC), celle présentant une viscosité de 5-100,00 cps, plus préférentiellement celle présentant une viscosité de 100-4,000 cps

30

est préférée. Si la viscosité de l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC) est trop faible, sa solubilité et stabilité vont décroître de façon importante. Par contraste, si la viscosité est trop élevée, la manipulation et préparation en injection deviendront difficiles. En ce qui concerne le polyéthylène glycol (PEG), il existe
5 un grand nombre de produits présentant un poids moléculaire moyen allant de 300 à 150,000. De préférence, pour l'injection on utilise un produit présentant un poids moléculaire moyen allant de 300 à 600. Sont utilisés notamment les produits - autorisés à être utilisés - qui présentent un poids moléculaire moyen compris entre 300, 400 et 600. En ce qui concerne la polyvinylpyrrolidone, on
10 préfère celle présentant une valeur-K comprise entre 10 et 20. Si la valeur-K de polyvinylpyrrolidone est inférieure à 10, sa solubilité et stabilité vont décroître de façon importante. Si, par contre, la valeur est supérieure à 20, cela rend difficile sa manipulation et sa préparation en injection.

15 Le polymère hydrosoluble est, de préférence, utilisé dans une quantité allant de 0.1 à 100 parties en poids, plus préférablement de 1.0 à 10.0 parties en poids pour 1 partie en poids de docétaxel. Si le polymère hydrosoluble est utilisé dans une quantité inférieure à 1.0 partie en poids, l'amélioration de solubilité et de stabilité est minime. Par contraste, s'il est utilisé dans une quantité supérieure
20 à 10.0 parties en poids, la composition deviendra trop visqueuse, ce qui rend difficile le filtrage et le lavage.

L'eau utilisée dans la présente invention pour injection peut être n'importe quel type d'eau se prêtant à l'utilisation comme injection. Pour l'injection on utilise,
25 de préférence, de l'eau distillée.

La solution résultante est préparée pour en faire une concentration en docétaxel de 1.5-20 mg/mL. Si la concentration est inférieure à 1.5 mg/mL, le débit d'un lot unique provenant du même lyophilisateur diminue, ayant pour
30 résultat une augmentation des coûts de production. Par contre, si la concentration est supérieure à 20 mg/mL, la viscosité augmente sans

amélioration supplémentaire de la solubilité du docétaxel, ce qui rend compliqué le procédé de stérilisation qui suit.

Dans l'étape 2, le mélange en solution est chauffé et agité pour
5 stabilisation et séché par congélation après sa stérilisation pour en faire une composition lyophilisée. L'agitation est réalisée dans une plage de températures comprise entre 5 et 50°C, de préférence entre 15 et 30°C. Le mélange en solution est congelé à basse température, la pression étant réduite à entre -50 et -80°C pour lyophilisation. La composition lyophilisée résultante présente une
10 couleur entre le blanc et le jaune pâle.

La composition lyophilisée résultante présente une excellente stabilité contre les températures et l'humidité. Ainsi, elle peut être stockée pendant une longue période, elle peut facilement être préparée en injection et peut supporter
15 la température et l'humidité des procédés de production sans décomposition.

Par ailleurs, étant donné que l'éthanol ou d'autres additifs qui risquent de provoquer des réactions hypersensibles sont absents, la composition n'est
20 aucunement nocive au corps humain.

Dans l'étape 3, la composition lyophilisée est diluée. Le diluant peut être n'importe quelle solution se prêtant à l'utilisation dans les injections, de préférence, de l'eau pour injection, une solution de dextrose ou une solution saline physiologique pour injection. La dilution se fait en deux phases. Dans la
25 première phase, la composition lyophilisée est diluée avec divers diluants avant sa préparation en injection finale. Une concentration adéquate de dilution de docétaxel est de 2-20.0 mg/mL, plus préférentiellement de 2.5-10 mg/mL. Si la concentration est inférieure à 2 mg/mL, on doit utiliser un flacon de grande taille, ce qui augmente les coûts et rend difficile sa manipulation. Si la concentration est
30 supérieure à 20.0 mg/mL, la solution deviendra trop visqueuse, ce qui rend difficile sa dilution ultérieure. Dans la deuxième phase, la composition lyophilisée

est préparée en concentration, cliniquement disponible, de 0.2-2.0 mg/mL. La composition lyophilisée est diluée dans un flacon, de nouveau avec le diluant utilisé dans la première phase. Si la concentration est inférieure à 0.2 mg/mL, une grande quantité devrait être injectée à un patient.

5

Effets avantageux

Vu que la composition liquide et la composition lyophilisée contenant du docétaxel conformément à la présente invention présente une excellente stabilité, elle peut être stockée sur une durée considérablement prolongée, elle peut facilement être préparée en injection et peut supporter la température et l'humidité des procédés de production sans décomposition. Par ailleurs, en raison de l'absence d'éthanol ou de polysorbate, les compositions ne sont pas nocives aux êtres humains.

15

Mode de mise en œuvre de l'invention

Des modes de réalisation pratiques et actuellement préférés de la présente invention sont décrits dans les exemples cités ci-dessous. On appréciera toutefois que l'homme de l'art, tenant compte de cette divulgation, puisse apporter à la présente invention des modifications et améliorations pour autant qu'elles en respectent l'esprit et les limites.

25

Exemples 1 à 12

30

Comme représenté dans le Tableau 1, on a pesé et dissous dans de l'eau distillée pour injection, à température ambiante, 32 g de docétaxel trihydrate, de l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC) ou de la polyvinylpyrrolidone (PVP) et de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD). La solution a été filtrée à travers de papier filtre 0.22 μ m et stérilisée. Après la mesure de solubilité, le filtrat a été congelé à environ -40°C et séché par congélation afin d'obtenir une composition

lyophilisée. La solubilité a été mesurée par chromatographie liquide en utilisant un détecteur UV (230 nm).

Tableau 1

Classification		Exemple 1	Exemple 2	Exemple 3	Exemple 4	Exemple 5	Exemple 6
Docétaxel trihydrate (mg)		96	96	96	96	96	96
HPBCD (mg)	M = 0.6	4500	-	9000	-	6300	-
	M = 1.0	-	4500	-	9000	-	6300
HPMC (mg)	5 cps	90	450	-	-	90	-
	100 cps	-	-	90	360	-	450
Eau distillée pour injection (mL)		18	18	9	9	24	24
Solubilité (mg/mL)		3.9	3.8	5.2	5.1	3.0	3.1
Classification		Exemple 7	Exemple 8	Exemple 9	Exemple 10	Exemple 11	Exemple 12
Docetaxel trihydrate (mg)		96	96	96	96	96	96
HPBCD (mg)	M = 0.6	4500	-	9000	-	6300	-
	M = 1.0	-	4500	-	9000	-	6300
HPMC (mg)	5 cps	90	450	-	-	90	-
	100 cps	-	-	90	360	-	450
Eau distillée pour injection (mL)		9	9	9	9	9	9
Solubilité (mg/mL)		6.6	6.8	5.3	5.2	5.4	5.5

5

Exemples 13 à 24

Comme représenté dans le Tableau 2, on a pesé et dissous dans de l'eau distillée pour injection, à température ambiante, 30 g de docétaxel anhydre, de la polyvinylpyrrolidone (PVP), de l'HPMC ou du polyéthylène glycol (PEG) et de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD). La solution a été filtrée à travers de papier filtre 0.22 μ m et stérilisée. Après la mesure de solubilité, le filtrat a été congelé à environ -40°C et séché par congélation afin d'obtenir une composition lyophilisée. Sa solubilité a été mesurée par chromatographie liquide en utilisant un détecteur UV (230 nm).

Tableau 2

Classification		Exemple 13	Exemple 14	Exemple 15	Exemple 16	Exemple 17	Exemple 18
Docétaxel anhydre (mg)		90	90	135	135	90	90
HPBCD (mg)	M = 0.6	4500	-	9000	-	6300	-
	M = 1.0	-	4500	-	9000	-	6300
PEG (mg)	MW 400	90	450	-	-	270	-
HPMC (mg)	100 cps	-	-	135	360	-	360
Eau distillée pour injection (mL)		30	30	6	6	12	12
Solubilité (mg/mL)		2.6	2.7	8.9	9.2	4.9	5.0
Classification		Exemple 19	Exemple 20	Exemple 21	Exemple 22	Exemple 23	Exemple 24
Docétaxel anhydre (mg)		90	90	135	135	90	90
HPBCD (mg)	M = 0.6	-	4500	9000	-	6300	-
	M = 1.0	4500	-	-	9000	-	6300
PVP (mg)	K-12	90	450	-	-	270	-
	K-17	-	-	45	120	-	360

Eau distillée pour injection (mL)	6	6	6	6	12	12
Solubilité (mg/mL)	8.6	8.7	9.0	9.2	5.0	4.9

Exemple comparatif 1

5 Une composition lyophilisée de couleur blanche a été préparée de la même manière que dans l'Exemple 19, sauf qu'on n'a pas utilisé de polymère hydrosoluble.

Exemple comparatif 2

10 Une composition lyophilisée a été préparée en utilisant du docétaxel et de l'HPBCD comme dans l'Exemple 1.10 de la demande WO 99/24073. On a dissous 60 mg de docétaxel dans 3 mL d'éthanol en y ajoutant 3000 mg d'HPBCD. On a ajouté au mélange 60 mL d'eau purifiée pour injection. La concentration de la solution transparente résultante a été ajustée à 1 mg/mL. La solution résultante a été congelée rapidement dans de la glace sèche et séchée par
15 congélation pour obtenir une composition lyophilisée sous forme de poudre. La teneur en docétaxel de la poudre était 2% en poids.

Exemple comparatif 3

20 Une composition lyophilisée a été préparée selon le procédé divulgué dans le brevet coréen n° 0136722. On a dissous 96 mg de docétaxel trihydrate dans 1020 µL d'éthanol anhydre en y ajoutant 2490 mg de polysorbate 80. L'éthanol a été évaporé pendant 2 heures sous pression réduite dans un
25 évaporateur rotatif à une température de 30°C.

Exemple expérimental 1: Essai de stabilité (état liquide)

Les compositions lyophilisées préparées dans les Exemples 1-24 et les Exemples comparatifs 1 et 3 ont été transformées en solution en y ajoutant de l'eau distillée pour injection. Le changement de stabilité à température ambiante a été surveillé en mesurant la concentration à l'aide de CLHP (chromatographie liquide haute pression).

10 **Tableau 3**

Classification	Concentration initiale (mg/mL)	Concentration, 48 heures plus tard (mg/mL)	Concentration, 96 heures plus tard (mg/mL)	État de solution, 96 heures plus tard
Exemple 1	3.8	3.8	3.8	Solution limpide
Exemple 3	5.1	5.1	5.0	Solution limpide
Exemple 5	3.1	3.0	3.0	Solution limpide
Exemple 7	6.7	6.6	6.5	Solution limpide
Exemple 9	5.3	5.3	5.3	Solution limpide
Exemple 11	5.3	5.3	5.2	Solution limpide
Exemple 14	2.8	2.8	2.6	Solution limpide
Exemple 16	9.1	9.1	9.1	Solution limpide
Exemple 18	5.0	5.0	4.9	Solution limpide
Exemple 20	8.8	8.7	8.6	Solution limpide
Exemple 22	9.3	9.2	9.1	Solution limpide
Exemple 24	4.8	4.8	4.7	Solution limpide
Exemple comparatif 1	8.6	5.2	1.9	Précipitation

Les compositions lyophilisées préparées conformément à l'Exemple 24 et l'Exemple comparatif 3 ont été dissoutes dans une solution saline à 0,9%, diluées à 2.0 mg/mL et testées.

Tableau 4

Classification	Concentration initiale (mg/mL)	Concentration, 10 heures plus tard (mg/mL)	Concentration, 36 heures plus tard (mg/mL)	État de solution, 36 heures plus tard
Exemple comparatif 3	2.0	1.8	1.2	Précipitation
Exemple 24, dilué	1.9	1.9	1.8	Solution limpide

Comme représenté dans le Tableau 3, les compositions lyophilisées conformes à la présente invention (Exemples 1-24) ont démontré une meilleure stabilité au stockage que celle selon l'Exemple comparatif 1. De plus, comme représenté dans le Tableau 4, les compositions lyophilisées conformes à la présente invention ont démontré une meilleure stabilité même à l'état dilué par comparaison avec celle selon l'Exemple comparatif 3.

Exemple expérimental 2: Essai de stabilité (état sec)

La stabilité des compositions lyophilisées préparées dans les Exemples 13 et 23 et dans les Exemples comparatifs 2 et 3 a été surveillée tout en maintenant lesdites compositions dans des conditions de réfrigération (4°C), des conditions de stockage longue durée (25°C, 60% RH [humidité relative]) et des conditions accélérées (40°C, 75% RH; 50°C, 60% RH). On a évalué la stabilité sur la base de la quantité totale d'impuretés. Comme représenté dans le Tableau 5, les compositions lyophilisées de la présente invention ont démontré une meilleure stabilité que celles des Exemples comparatifs 2 et 3.

Tableau 5

Classification	Initialement	2 semaines	4 semaines	
Exemple 13	4 °C	0.13	0.17	0.31
	25 °C, 60 % RH	0.13	0.33	0.41
	40 °C, 75 % RH	0.13	0.71	1.74
	50 °C, 60 % RH	0.13	1.21	3.30
Exemple 23	4 °C	0.09	0.13	0.16
	25 °C, 60 % RH	0.09	0.17	0.20
	40 °C, 75 % RH	0.09	0.35	0.30
	50 °C, 60 % RH	0.09	0.43	0.53
Exemple comparatif 2	4 °C	0.32	0.48	0.49
	25 °C, 60 % RH	0.32	0.79	0.82
	40 °C, 75 % RH	0.32	2.02	3.21
	50 °C, 60 % RH	0.32	3.48	4.12
Exemple comparatif 3	4 °C	1.84	2.09	2.66
	25 °C, 60 % RH	1.84	4.67	5.43
	40 °C, 75 % RH	1.84	8.82	9.31
	50 °C, 60 % RH	1.84	15.28	15.74

N.d.T.: *RH = relative humidity = humidité relative

- 5 Bien qu'on ait décrit à titre illustratif les modes de réalisation de la présente invention, l'homme du métier se rendra compte que diverses modifications, additions et substitutions sont possibles sans pour autant sortir de la portée et de l'esprit de la présente invention comme divulgué dans les revendications annexées.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique stable pour injection contenant du docétaxel comprenant du docétaxel et de la cyclodextrine, à laquelle au moins un polymère hydrosoluble est ajouté, choisi à partir d'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC), de polyéthylène glycol (PEG) ou de polyvinylpyrrolidone (PVP).
2. La composition pharmaceutique pour injection selon la revendication 1, dans laquelle le docétaxel est sous forme anhydre ou sous forme trihydratée.
3. La composition pharmaceutique pour injection selon la revendication 1, dans laquelle la cyclodextrine est utilisée dans une quantité allant de 5 à 400 parties en poids pour 1 partie en poids de docétaxel.
4. La composition pharmaceutique pour injection selon la revendication 1, dans laquelle le polymère hydrosoluble est utilisé dans une quantité allant de 0.1 à 100 parties en poids pour 1 partie en poids de docétaxel.
5. La composition pharmaceutique pour injection selon la revendication 1, dans laquelle la cyclodextrine est de la β -cyclodextrine ou un dérivé de celle-ci.
6. La composition pharmaceutique pour injection selon la revendication 1, dans laquelle la cyclodextrine est de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine.
7. La composition pharmaceutique pour injection selon la revendication 6, dans laquelle l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine présente un degré de substitution moléculaire (MS) compris entre 0.2 et 1.0.

8. La composition pharmaceutique pour injection selon la revendication 1, dans laquelle l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC) présente une viscosité comprise entre 5 et 100,000 cps.

5

9. La composition pharmaceutique pour injection selon la revendication 1, dans laquelle le polyéthylène glycol (PEG) présente un poids moléculaire moyen compris entre 300 et 600.

10

10. La composition pharmaceutique pour injection selon la revendication 1, dans laquelle la polyvinylpyrrolidone présente une valeur-K comprise entre 10 et 20.

15

11. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique stable pour injection contenant du docétaxel consistant à:

20

1) mélanger du docétaxel avec de la cyclodextrine et un polymère hydrosoluble choisi à partir d'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC), de polyéthylène glycol (PEG) ou de polyvinylpyrrolidone (PVP) dans de l'eau distillée;

2) stériliser et lyophiliser le mélange résultant pour préparer une composition lyophilisée; et

25

3) diluer la composition lyophilisée avec de l'eau distillée, une solution de dextrose ou une solution saline physiologique