

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 30656 B1**
(51) Cl. internationale : **C07D 493/04; A61K 31/425; A61K 35/00**
(43) Date de publication : **03.08.2009**

(21) N° Dépôt : **31654**
(22) Date de Dépôt : **20.02.2009**
(30) Données de Priorité : **16.08.2006 EP 06119043.5**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2007/007173 14.08.2007**
(71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL (CH)**
(72) Inventeur(s) : **KÜSTERS, Ernst ; MUTZ, Michael ; STOWASSER, Frank**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **COMPOSES ORGANIQUES**
(57) Abrégé : Composés organiques L'invention se rapporte à de nouvelles formes cristallines d'épothilone B.

ABREGE

Composés organiques

5 L'invention se rapporte à de nouvelles formes cristallines d'épothilone B.

Composés organiques

L'invention se rapporte à de nouvelles formes cristallines d'épothilones, tout particulièrement d'épothilone B, à leur utilisation dans la production de préparations pharmaceutiques, à de nouvelles préparations pharmaceutiques
5 comprenant ces nouvelles formes cristallines et/ou à l'utilisation de ces composés pour le traitement de maladies prolifératives telles que les tumeurs, ou pour la production de préparations pharmaceutiques qui conviennent pour ce type de traitement.

10

Arrière-plan de l'invention :

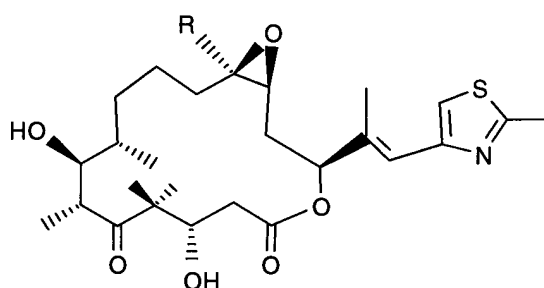
Parmi les ingrédients actifs cytotoxiques existants destinés à traiter les tumeurs, le Taxol[®] (Paclitaxel ; Bristol-Myers Squibb), un agent stabilisant le microtubule, joue un rôle important et fait preuve d'un succès commercial
15 remarquable. Toutefois, le Taxol présente de nombreux inconvénients. Plus particulièrement, sa très faible solubilité dans l'eau constitue un problème. Il est dès lors nécessaire d'administrer le Taxol[®] dans une préparation avec du Cremophor EL[®] (huile de ricin polyoxyéthylée ; BASF, Ludwigshafen, Allemagne). Le Cremophor EL[®] fait preuve d'effets secondaires très importants ; par exemple il
20 provoque des allergies qui, dans au moins un cas, ont entraîné la mort d'un patient.

Bien que la classe Taxan des agents anti-cancéreux stabilisant le microtubule ait été recommandée comme étant « peut-être l'ajout le plus important dans la lutte pharmaceutique à l'encontre du cancer au cours de la dernière
25 décennie » (voir, Rowinsky E.K., *Ann. Rev. Med.* 48, 353-374 (1997)), et malgré le succès commercial du Taxol[®], ces composés ne semblent pas encore faire l'objet d'une très grande reconnaissance dans la chimiothérapie du cancer. Le traitement à l'aide du Taxol[®] est lié à une série d'effets secondaires significatifs, et quelques classes primaires de tumeurs compactes, à savoir les cancers du côlon et de la prostate, ne répondent que faiblement à ce composé (voir Rowinsky E.K., entre-
30 autres). De plus, l'efficacité du Taxol peut être entravée, voire même complètement

neutralisée par des mécanismes de résistance acquise, tout particulièrement ceux basés sur la sur-expression de phosphoprotéines, qui agissent en tant que pompes d'efflux pour les ingrédients actifs, telle que la « multirésistance aux médicaments » due à la sur-expression de la glycoprotéine de transport de la multidrogue transport

5 « P-glycoprotéine ».

Les épothilones A et B représentent une nouvelle classe d'ingrédients actifs cytotoxiques stabilisant le microtubule (voir, Gerth, K. et al., *J. Antibiot.* 49, 560-3 (1966)) de formule :



10 dans laquelle, R signifie hydrogène (épothilone A) ou méthyle (épothilone B).

Ces composés présentent les avantages suivants par rapport au Taxol® :

- a) Ils font preuve d'une meilleure solubilité dans l'eau et sont donc plus facilement accessibles pour les préparations.
- b) Il a été rapporté que, lors d'expériences de culture cellulaire, ils sont également actifs à l'encontre de la prolifération des cellules, qui, en raison de l'activité de la pompe d'efflux P-glycoprotéine qui les rend « multirésistants aux médicaments », font preuve d'une résistance au traitement à l'aide d'autres agents chimiothérapeutiques, y compris le Taxol® (voir, Bolag, D. M., et al., "*Epothilones, a new class of microtubuli-stabilizing agents with a Taxol-like mechanism of action*", *Cancer Research* 55, 2325-33 (1995)). Et,
- 15
- 20 c) Il peut être démontré qu'ils sont encore efficaces *in vitro* à l'encontre d'une lignée cellulaire du carcinome de l'ovaire résistant au Taxol® avec de la β -tubuline modifiée (voir, Kowalski, R. J., et al., *J. Biol. Chem.* 272(4), 2534-2541 (1997)).

/

L'utilisation pharmaceutique des épothilones, par exemple pour le traitement de tumeurs, est possible à l'aide d'une procédure analogue à celle décrite pour le Taxol, voir, par exemple, les brevets US 5 641 803 ; US 5 496 804 ; US 5 565 478).

5 Les épothilones peuvent être produits tel que décrit dans la demande de brevet WO 93/10121, US 6 194 181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 et WO 00/31247 dans chacun des cas, tout particulièrement, dans les composés revendiqués et dans les produits finaux des exemples de réalisation, le
10 sujet principal des produits finaux, des préparations pharmaceutiques et des revendications est incorporé à la présente demande de brevet en référence à ces publications. Les dérivés d'épothilone de formule I, tout particulièrement l'épothilone B, peuvent être administrés en tant que partie des compositions pharmaceutiques qui sont décrites dans WO 99/39694.

15 Description détaillée de l'invention

Selon un de ses aspects, l'invention se rapporte à de nouvelles formes cristallines d'épothilone B.

Les termes généraux employés ci-dessus et ci-dessous possèdent de préférence les significations données ci-dessous :

20 Lorsqu'il est fait référence, ci-dessus et ci-dessous, à des documents, ceux-ci sont incorporés tel que nécessaire.

Le suffixe « inférieur » signifie toujours que le radical cité correspondant contient, de préférence jusqu'à un maximum de 7 atomes de carbone, plus particulièrement jusqu'à 4 atomes de carbone, et est ramifié ou non ramifié. Alkyle
25 inférieur peut être, par exemple non ramifié ou ramifié une ou plusieurs fois, et est, p.ex. méthyle, éthyle, propyle tel qu'isopropyle ou n-propyle, butyle tel qu'isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle ou n-butyle, ou aussi pentyle tel qu'amyle ou n-pentyle.

Les épothilones comprennent essentiellement l'épothilone A et/ou B, mais aussi d'autres épothilones, par exemple les épothilones C et D cités dans les
30 demandes de brevet international WO 97/19086 et WO 98/22461, les épothilones E

et F cités dans WO 98/22461, ainsi que d'autres épothilones qui peuvent être obtenus à partir de micro-organismes correspondants.

Exemples de réalisation préférés de l'invention

5 L'invention se rapporte à de nouvelles formes cristallines d'épothilone B, tout particulièrement à une forme cristalline d'épothilone B décrite sous le nom de modification C.

Les formes cristallines peuvent, tout particulièrement, se distinguer à l'aide de leurs diagrammes aux rayons X. Les diagrammes aux rayons X réalisés à l'aide d'un diffractomètre et à l'aide d'un rayonnement Cu-K α_1 sont, de préférence, employés de façon à caractériser les solides des composés organiques. Les diagrammes aux rayons X sont tout particulièrement employés avec succès pour déterminer la modification cristalline d'une substance. Pour caractériser la modification C cristalline existante de l'épothilone B, les mesures sont prises selon un angle (2θ) compris dans la gamme allant de 2° à 35° sur des échantillons de substance qui sont gardés à température ambiante.

Structure cristalline unique de la modification C

La modification C se caractérise par un groupe d'espace orthorhombique P2₁2₁2₁.

20 Les paramètres du réseau (à 100 K) sont :

Données structurales de la Modification C

Cristallisée à partir d'isopropylacétate

A (Å)	10,3302(2)
b(Å)	12,0132(14)
c (Å)	27,070(4)
Bêta (°)	-
Volume cellulaire (Å ³)	3359,4(7)
Z	4

Densité (g/cm ³)	1,206
Solvant EPO906 :	1:1

Le diagramme de diffraction des rayons X ainsi déterminé (lignes de réflexion et intensités des lignes les plus importantes) provenant de la modification C cristalline (modification C) de l'épothilone B se caractérise par le tableau suivant.

5

2θ	Intensité
6,5	moyenne
11,8	moyenne
13,1	moyenne
17,5	forte
18,3	forte
19,6	moyenne
21,6	moyenne

La nouvelle forme cristalline est particulièrement stable, et elle convient particulièrement en tant qu'ingrédients actifs pour les formes solides d'administration, en vue d'un stockage dans une forme solide ou en tant qu'intermédiaires (faisant preuve de bonnes propriétés de stockage) dans la préparation de formes d'administration solides ou liquides.

L'invention se rapporte également à l'utilisation de la nouvelle forme cristalline (reprises ci-dessous sous le terme d'ingrédient actif) dans la production de préparations pharmaceutiques, de nouvelles préparations pharmaceutiques qui contiennent ces nouvelles formes cristallines, et/ou à l'utilisation de ces composés pour le traitement de maladies prolifératives, telles que des tumeurs. Ci-dessous,



lorsqu'il est fait mention de préparations ou compositions pharmaceutiques qui comprennent ou contiennent l'ingrédient actif, dans le cas de compositions liquides ou de compositions qui ne contiennent plus la forme cristalline en tant que tel, celles-ci doivent toujours être comprises comme désignant également les préparations pharmaceutiques qui peuvent être obtenues à l'aide des formes cristallines (par exemple, des solutions pour perfusion qui peuvent être obtenues à l'aide de la forme cristalline de l'épothilone B), même si elles ne contiennent plus la forme cristalline respectives (par exemple, car elles existent dans la solution).

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'une nouvelle forme cristalline de l'épothilone B, pour la production de préparations pharmaceutiques, qui se caractérise par le mélange d'une nouvelle forme cristalline de l'épothilone B avec un ou plusieurs véhicules.

L'invention se rapporte également à une méthode de traitement d'animaux à sang chaud souffrant d'une maladie proliférative, qui se caractérise par l'administration d'une dose d'épothilone B efficace pour traiter ladite maladie dans une, ou dans les, nouvelles formes cristallines à un animal à sang chaud nécessitant un tel traitement, cela comprend également le traitement à l'aide des préparations qui sont produites en employant les nouvelles formes cristallines.

De façon à produire les préparations pharmaceutiques, l'ingrédient actif peut être employé, par exemple, de façon à ce que les préparations pharmaceutiques contiennent une quantité efficace de l'ingrédient actif de pair, ou en mélange, avec une quantité significative d'un ou plusieurs véhicules organiques ou inorganiques, liquides ou solides, pharmaceutiquement acceptables.

L'invention se rapporte également à une composition pharmaceutique qui peut être administrée à un animal à sang chaud, tout particulièrement à des êtres humains, pour le traitement de maladies prolifératives, telle qu'une tumeur, la composition contenant une quantité de l'ingrédient actif qui convient pour traiter ladite maladie, de pair avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent celles qui sont destinées à une administration par voie entérale, tout particulièrement nasale,



rectale ou orale, ou de préférence par voie parentérale, tout particulièrement intramusculaire ou intra-veineuse à des animaux à sang chaud, tout particulièrement à des êtres humains, et elles contiennent une dose efficace de l'ingrédient actif à lui seul ou de pair avec une quantité significative d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable. La dose de l'ingrédient actif dépend du type d'animal à sang chaud, du poids corporel, de l'âge et de la condition individuelle, des situations pharmacocinétiques individuelles, de la maladie à traiter et du type d'administration.

Les compositions pharmaceutiques contiennent d'environ 0,0001 % à environ 95 %, de préférence de 0,001 % à 10 % ou de 20 % à environ 90 % de l'ingrédient actifs. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être présentes, par exemple, dans des formes de dosage unitaire, tel que sous forme d'ampoules, de flacons, de suppositoires, de dragées, de comprimés ou de capsules.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont produites à l'aide de procédés connus, par exemple à l'aide de procédés conventionnels de dissolution, lyophilisation, mélange, granulation ou fabrication.

Les solutions de l'ingrédient actif, ainsi que les suspensions, et tout particulièrement les solutions ou suspensions aqueuses, sont de préférence employées ; caractérisé en ce qu'il est également possible, par exemple dans le cas de compositions lyophilisées qui contiennent l'ingrédient actif à lui seul ou de pair avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable, par exemple du mannitol, de préparer les solutions ou suspensions préalablement à l'administration. Les compositions pharmaceutiques peuvent être stérilisées et/ou peuvent contenir des excipients, par exemple des conservateurs, des stabilisants, des agents retenant l'humidité et/ou des agents formant une émulsion, des aides à la dissolution, des sels destinés à réguler la pression osmotique et/ou des tampons, et elles sont produites à l'aide de procédés connus, par exemple à l'aide de procédés conventionnels de dissolution ou de lyophilisation. Les solutions ou suspensions mentionnées peuvent comprendre des substances qui accroissent la viscosité, telles que de la carboxyméthylcellulose de sodium, de la carboxyméthylcellulose, du dextran, de la polyvinylpyrrolidone ou de la gélatine.

Les suspensions dans l'huile contiennent, en tant que composant huileux, des huiles végétales, des huiles synthétiques ou des huiles semi-synthétiques, qui sont usuelles à des fins d'injection. Des exemples notables comprennent tout particulièrement les esters d'acide gras liquides, qui contiennent, en tant que
5 composant acide, un acide gras à longue chaîne possédant de 8 à 22, tout particulièrement de 12 à 22, atomes de carbone, par exemple l'acide laurique, l'acide tridécylique, l'acide myristique, l'acide pentadécylique, l'acide palmitique, l'acide margarique, l'acide stéarique, l'acide arachidique, l'acide béhénique ou les acides insaturés correspondants, par exemple l'acide oléique, l'acide élaidique, l'acide
10 érucique, l'acide brassidique ou l'acide linoléique, si souhaité avec l'ajout d'anti-oxydants, par exemple la vitamine E, le β -carotène ou le 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxytoluène. Le composant alcoolique de ces esters d'acide gras contient de préférence un maximum de 6 atomes de carbone et est un alcool mono- ou polyhydroxy, par exemple un alcool mono-, di- ou tri-hydroxy, par exemple
15 méthanol, éthanol, propanol, butanol ou pentanol, ou un de ses isomères, mais plus particulièrement glycol et glycérol. Les exemples suivants d'esters d'acides gras peuvent être tout particulièrement mentionnés : myristate de propyl, palmitate d'isopropyle, "Labrafil M 2375" (trioléate de polyoxyéthylène glycérol, Gattefossé, Paris), "Miglyol 812" (triglycéride d'acides gras saturés possédant une longueur de
20 chaîne de 8 à 12 atomes de carbone, Hüls AG, Allemagne), mais tout particulièrement des huiles végétales telle que de l'huile de graines de coton, de l'huile d'amande, de l'huile d'olive, de l'huile de ricin, de l'huile de sésame, de l'huile de soja et tout particulièrement de l'huile d'arachide.

Les préparations pour injection ou perfusion sont produites à l'aide de
25 méthodes usuelles sous des conditions stériles ; il en va de même lors du remplissage des ampoules ou des flacons et des récipients scellés à l'aide des compositions.

La préférence est donnée à une solution pour perfusion qui contient l'ingrédient actif et un solvant organique pharmaceutiquement acceptable.

Les solvants organiques pharmaceutiquement acceptables qui peuvent être
30 employés dans une préparation selon l'invention peuvent être sélectionnés parmi les

solvants familiers de l'homme de métier. Le solvant est, de préférence, sélectionné à partir d'un alcool, p.ex. éthanol absolu, mélanges éthanol/eaux, de préférence de l'éthanol à 70 %, polyéthylène glycol 300, polyéthylène glycol 400, polypropylène glycol et N-méthylepyrrolidone, tout particulièrement polypropylène glycol ou
5 éthanol à 70 %.

Une préférence toute particulière est donnée à une préparation dans du polyéthylène glycol pur, qui est diluée préalablement à la perfusion dans une solution appropriée, telle qu'une solution saline physiologique.

L'ingrédient actif est présent dans la préparation selon une concentration
10 comprise dans la gamme allant de 0,001 à 100 mg/ml, de préférence d'environ 0,05 à 5 mg/ml, ou de 5 à 50 mg/ml.

Les préparations de ce type peuvent facilement être stockées sous formes de flacons ou d'ampoules. Les flacons ou les ampoules sont généralement fabriqués en verre, p.ex. silicate de bore. Les flacons ou les ampoules peuvent être adaptés de
15 façon à contenir n'importe quel volume connu dans l'art antérieur. Ils sont, de préférence, de taille suffisante de façon à être capables de contenir de 0,5 à 5 ml de la préparation.

Préalablement à leur administration, les préparations doivent être diluées dans un milieu aqueux adéquat destiné à une administration par voie intra-veineuse
20 avant que l'ingrédient actif puisse être administré aux patients.

Il est préférable que la solution pour perfusion présente la même, ou basiquement la même, pression osmotique que les fluides corporels. Par conséquent, le milieu aqueux contient un agent isotonique qui a pour effet de rendre la pression osmotique de la solution pour perfusion identique, ou basiquement identique, à la
25 pression osmotique des fluides corporels.

L'agent isotonique peut être sélectionné à partir des agents qui sont familiers à l'homme de métier, par exemple mannitol, dextrose, glucose et chlorure de sodium. L'agent isotonique est, de préférence, du glucose ou du chlorure de sodium. Les agents isotoniques peuvent être employés selon des quantités qui
30 communiquent à la solution pour perfusion la même, ou basiquement la même,

pression osmotique que celle des fluides corporels. Les quantités exactes nécessaires peuvent être déterminées à l'aide d'expériences de routine et dépendent de la solution pour perfusion et du type d'agent isotonique.

5 La concentration d'agents isotonisants présents dans le milieu aqueux dépend du type de chaque agent employé. Si on emploie du glucose, il est de préférence employé selon une concentration comprise dans la gamme allant de 1 à 5% p/v, de préférence 5% p/v. Si l'agent isotonisant est du chlorure de sodium, il est de préférence employé selon des quantités allant jusqu'à 1%, de préférence environ 0,9% p/v.

10 La solution pour perfusion peut être diluée avec le milieu aqueux. La quantité de milieu aqueux employée est choisie en fonction de la concentration souhaitée de l'ingrédient actif dans la solution pour perfusion. La solution pour perfusion est, de préférence, produite en mélangeant un flacon ou une ampoule contenant le concentré pour perfusion (voir ci-dessus) avec un milieu aqueux, de
15 façon à obtenir un volume compris entre 200 ml et 1 000 ml à l'aide du milieu aqueux. Les solutions pour perfusion peuvent contenir d'autres additifs qui sont normalement employés dans les préparations destinées à une administration par voie intraveineuse. Ces additifs comprennent également des anti-oxydants.

Les anti-oxydants peuvent être employés de façon à protéger l'ingrédient
20 actif de toute dégradation provoquée par l'oxydation. Les anti-oxydants peuvent être sélectionnés parmi ceux qui sont familiers à l'homme de métier et qui conviennent pour les préparations destinées à une administration par voie intraveineuse. La quantité d'anti-oxydant peut être déterminée à l'aide d'expériences de routine. En tant qu'alternative à l'ajout d'un anti-oxydant, l'effet de l'anti-oxydant peut être
25 atteint en restreignant l'entrée en contact de l'oxygène (air) avec la solution pour perfusion. Cela peut être réalisé de façon simple, en traitant le récipient qui contient la solution pour perfusion avec un gaz inerte, p.ex. de l'azote ou de l'argon.

Les solutions pour perfusion peuvent être produites en mélangeant une ampoule ou un flacon avec le milieux aqueux, p.ex. une solution de glucose à 5%

/

dans du WFI dans un récipient approprié, p.ex. un sachet pour perfusion ou une bouteille pour perfusion.

Les récipients destinés aux solutions pour perfusion peuvent être sélectionnés à partir de récipients conventionnels qui sont non-réactifs avec la solution pour perfusion. Parmi ceux qui conviennent, on retrouve les récipients en verre, tout particulièrement ceux en silicate de bore, mais la préférence est donnée aux récipients en plastique, tels que les sachets en plastique pour perfusion.

Les récipients en plastique peuvent également être fabriqués à partir de polymères thermoplastiques. Les matériaux plastiques peuvent également contenir des additifs, p.ex. des ramollissants, des charges, des anti-oxydants, des agents anti-statiques ou tout autre additif usuel.

Les plastiques convenant dans le cadre de la présente invention doivent être capables de résister aux températures élevées employées pour la stérilisation. Les sachets en plastique pour perfusion préférés sont des sachets fabriqués dans un matériau PVC qui sont connus de l'homme de métier.

Une gamme importante de tailles de récipients peut être prise en considération. Lorsque que l'on détermine la taille du récipient, les facteurs devant être pris en considération comprennent, tout particulièrement, la solubilité des épéthilones dans un milieu aqueux, la facilité de manipulation et, si approprié, le stockage du récipient. Il est préférable d'employer des récipients qui contiennent entre environ 200 et 1 000 ml de solution pour perfusion.

En raison de leurs bonnes propriétés de préparation, les nouvelles formes cristallines de l'épéthilone B selon l'invention conviennent tout particulièrement pour la production simple et reproductible desdites solutions pour perfusion. Toutefois, de nouvelles formes cristallines conviennent tout particulièrement pour la production de préparations pharmaceutiques qui contiennent l'ingrédient actif sous forme solide, par exemple préparations destinées à une administration par voie orale.

Les préparations pharmaceutiques destinées à une application par voie orale peuvent être obtenues en combinant l'ingrédient actif avec des véhicules solides, si souhaité en granulant le mélange résultant, et en transformant à nouveau le

mélange, si souhaité ou nécessaire, suite à l'ajout d'adjuvants adéquats, dans les comprimés, noyaux de dragées ou capsules. Il est également possible de les enfermer dans des substrats en plastique qui permettent à l'ingrédient actif de se diffuser, ou d'être libéré, selon des quantités déterminées.

5 Les véhicules pharmaceutiquement adéquats qui peuvent être employés comprennent, tout particulièrement, des charges, telles que le lactose, le saccharose, le mannitol ou le sorbitol, des préparations de cellulose, et/ou des phosphates de calcium, par exemple du phosphate tricalcique ou de l'hydrogénophosphate de calcium, et des liants, tels que des amidons, par exemple l'amidon de maïs, de blé, de
10 riz ou de pomme de terre, de la gélatine, de la gomme adraganthe, de la méthyle cellulose, de l'hydroxypropyl méthyle cellulose, de la carboxyméthylcellulose de sodium, et/ou de la polyvinyl pyrrolidone, et/ou, si souhaité, des délitants, tels que les amidons mentionnés ci-dessus, des vinylpyrrolidones réticulées, de l'agar, de l'acide alginique ou un de ses sels, tel que l'alginate de sodium. Les adjuvants sont,
15 tout particulièrement, des agents améliorant le flux et des lubrifiants, p.ex. les silicates, le talc, l'acide stéarique ou un de ses sels, tels que le stéarate de magnésium ou de calcium et/ou le polyéthylène glycol. Les noyaux des dragées sont dotés, si souhaité, de revêtements résistants aux sucs gastriques appropriés, qui emploient, entre-autres, des solutions concentrées de sucre, de la gomme arabique, du talc, de la
20 polyvinyl pyrrolidone, du polyéthylène glycol et/ou du dioxyde de titane, ou des solutions de revêtement dans des solvants organiques adéquats, ou de façon à produire des revêtements résistants aux sucs gastriques, des solutions de préparations de cellulose appropriées, telles que le phtalate d'éthyle cellulose ou le phtalate d'hydroxypropyl méthyle cellulose. Les capsules sont des capsules sèches
25 composées de gélatine ou de pectine, et si nécessaire, un ramollissant tel que le glycérol ou le sorbitol. Les capsules sèches peuvent contenir l'ingrédient actif sous forme de granules, par exemple avec des charges, telles que le lactose, des liants, tels que des amidons, et/ou des lubrifiants, tels que le talc ou le stéarate de magnésium, et lorsque approprié, des stabilisants. Dans les capsules molles, l'ingrédient actif peut
30 être présent sous une forme dissoute ou, de préférence, suspendue, caractérisé en ce

que des adjuvants huileux telles que les huiles grasses, l'huile de paraffine ou les propylène glycols liquides sont ajoutés ; des stabilisants et/ou des additifs antibactériens peuvent également être ajoutés. Des colorants ou des pigments peuvent être ajoutés aux comprimés ou aux enrobages des dragées, par exemple de façon à
5 améliorer l'identification ou à distinguer les différents dosages de l'ingrédient actif.

L'utilisation pour le traitement d'une maladie proliférative d'une des formes cristallines B et, plus particulièrement A, se déroule de préférence ; la forme cristalline (de préférence utilisable dans la préparation d'une solution pour perfusion, telle que décrite ci-dessus) est administrée à un animal à sang chaud, plus
10 particulièrement à un être humain, selon une dose qui peut être déterminée comme étant comprise entre 20 et 133%, de préférence entre 25 et 100%, de la dose maximale tolérée (DMT) à l'aide de méthodes standards, par exemple à l'aide d'une série modifiée de Fibonacci, dans laquelle les augmentations des dosages pour des quantités successives sont de 100%, 67%, 50% et 40% suivies par 33% pour toutes
15 les doses ultérieures ; et, si nécessaire, une ou plusieurs doses supplémentaires administrées dans la gamme de dosage donnée ci-dessus pour la première dose, chaque dose après une période de temps qui permet une récupération suffisante de l'individu traité suite à l'administration précédente, tout particulièrement une semaine ou plus après la première administration, de préférence de 2 à 10 semaines,
20 tout particulièrement de 3 à 6 semaines suite à chaque administration précédente. En général, ce schéma de traitement, au cours duquel un dosage plus important est administré une, deux ou plusieurs fois avec des intervalles suffisamment longs entre les administrations individuelles de façon à ce que la récupération se déroule, est préféré à un traitement plus fréquent réalisé à l'aide de doses inférieures, étant donné
25 que l'hospitalisation est moins fréquente et dure moins longtemps et que l'on s'attend à un effet anti-tumoral accru. Le dosage de l'épothilone B pour les êtres humains est, de préférence, compris entre 0,1 et 50 mg/m², de préférence entre 0,2 et 10 mg/m².

Les Exemples suivants servent à illustrer l'invention sans en limiter
30 l'étendue.

Attention : lorsque l'on manipule les épothilones, des mesures de protection appropriées doivent être prises, lorsque nécessaire, en raison de leur forte toxicité.

5 Exemple 1 : Modification cristalline C de l'épothilone B

20 mg d'épothilone B sont dissous dans un excès, 5 ml, d'acétate d'isopropyle. Suite à l'évaporation lente sous des conditions ambiantes (25°C), on obtient des cristaux uniques en forme d'épingle après 2 jours. Le produit est filtré et séché. On obtient ainsi la modification cristalline C de l'épothilone B.

10

Exemple 2 : Concentré pour perfusion

Suite à sa dissolution dans du polyéthylène glycol PEG 300, on produit la modification cristalline C de l'épothilone B dans un pré-concentré de façon à produire des solutions pour perfusion, et on les stocke dans des flacons.

15

REVENDICATIONS

- 5 1. Forme cristalline de l'épothilone B possédant la modification de référence C, qui se caractérise par le diagramme de diffraction des rayons X reproduit sous forme d'un tableau.

2θ	Intensité
17,5	forte
18,3	forte

- 10 2. Forme cristalline de l'épothilone B possédant la modification de référence C, qui se caractérise par le diagramme de diffraction des rayons X reproduit sous forme d'un tableau.

2θ	Intensité
6,5	moyenne
11,8	moyenne
13,1	moyenne
17,5	forte
18,3	forte
19,6	moyenne
21,6	moyenne

- 15 3. Forme cristalline de l'épothilone B possédant la modification de référence C, qui se caractérise par des données structurales lorsqu'elle est cristallisée à partir de l'isopropylacétate

A (Å)	10,3302(2)
b(Å)	12,0132(14)
c (Å)	27,070(4)
Beta (°)	-
Volume cellulaire (Å ³)	3359,4(7)
Z	4
Densité (g/cm ³)	1,206
Solvant : EPO906	1:1

4. Composition pharmaceutique qui peut être administrée à un animal à sang chaud dans le cadre du traitement d'une maladie proliférative, qui contient une quantité d'un ingrédient actif selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, qui convient pour le traitement de ladite maladie de pair avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
- 5
5. Méthode de traitement d'un animal à sang chaud souffrant d'une maladie proliférative, qui consiste à administrer un dosage d'épothilone B qui est efficace pour traiter ladite maladie, selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, à un animal à sang chaud nécessitant un tel traitement.
- 10
6. Utilisation d'une nouvelle forme cristalline d'épothilone B selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 dans la production de préparations pharmaceutiques.
- 15

