



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30892 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4375; A61K 31/475**  
(43) Date de publication : **02.11.2009**

- 
- (21) N° Dépôt : **31876**  
(22) Date de Dépôt : **14.05.2009**  
(30) Données de Priorité : **24.01.2007 US 60/897,059 ; 29.12.2006 FR 0656044**  
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2007/064612 28.12.2007**  
(71) Demandeur(s) : **PIERRE FABRE MEDICAMENT, 45, PLACE ABEL GANCE - 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT (FR)**  
(72) Inventeur(s) : **LEVERD, Elie ; BOUGARET, Joël ; IBARRA, Marie-Dominique**  
(74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

- 
- (54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES INJECTABLES LYOPHILISÉES DE DÉRIVÉS HÉMI-SYNTHÉTIQUES D'ALCALOÏDE DE VINCA STABLES À TEMPÉRATURE AMBIANTE**  
(57) Abrégé : **LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPOSÉES D'UN DÉRIVÉ SEMI-SYNTHÉTIQUE D'ALCALOÏDE DE LA PERVENCHE STABLES À TEMPÉRATURE AMBIANTE, LEDIT DÉRIVÉ ÉTANT PRÉSENT SOUS LA FORME D'UN PRODUIT LYOPHILISÉ OBTENU EN PRÉSENCE D'AU MOINS UN CARBOHYDRATE.**

**ABREGE DESCRIPTIF**

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant un  
5 dérivé hydrosoluble héli-synthétique d'alcaloïde de vinca, stables à température  
ambiante, dans lesquelles ledit dérivé est présent sous la forme d'un lyophilisat obtenu  
en présence d'au moins un carbohydate.



02 NOV 2009

3-0-0-0-0

0-0-0-0-0

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES INJECTABLES LYOPHILISEES DE  
DERIVES HEMI-SYNTHETIQUES D'ALCALOIDE DE VINCA STABLES A  
TEMPERATURE AMBIANTE

5

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques injectables lyophilisées de dérivés hémi-synthétiques d'alcaloïde de *vinca* stables à température ambiante.

De façon générale, l'intérêt clinique des alcaloïdes de *vinca* a été clairement identifié voici une quarantaine d'années : ces composés sont depuis cette date largement utilisés comme agents anti-cancéreux.

La vinblastine et la vincristine furent en premier isolées des feuilles de *Catharanthus roseus* G. Don ou *Vinca rosea* L. Ces alcaloïdes sont des dimères constitués de deux sous unités indoliques : la catharanthine et la vindoline. La vinblastine et la vincristine furent commercialisées en France respectivement en 1963 et 1964, sous les noms de VELBE<sup>®</sup> et ONCOVIN<sup>®</sup>. Des travaux de synthèse menés à partir de la vinblastine permirent ensuite d'obtenir la vindésine, premier dérivé non naturel situé à l'origine d'un médicament : l'ELDISINE (1983).

C'est à Potier et coll. que l'on doit le deuxième dérivé non naturel médicamenteux, de structure bis indolique. Il s'agit de la vinorelbine, molécule obtenue par voie d'hémi synthèse à partir de la mise en œuvre initiale de la catharanthine et de la vindoline et ayant des propriétés anti-tumorales majeures. La vinorelbine a été enregistrée sous le nom de spécialité NAVELBINE<sup>®</sup> pour la première fois en France en 1989 par Pierre Fabre Médicament, pour le traitement du cancer du poumon dit non à petite cellule, puis pour le cancer métastaté du sein en 1992. Une formulation orale a été enregistrée en France en 2001.

Ces médicaments anti-cancéreux injectables se présentent soit sous forme de solution prête à l'emploi (ONCOVIN<sup>®</sup>, NAVELBINE<sup>®</sup>), soit sous forme de poudre (VELBE<sup>®</sup>, ELDISINE<sup>®</sup>). Ils doivent tous être impérativement conservés au réfrigérateur à une température comprise entre 2°C et 8°C, tant durant leur transport que durant leur stockage.

/

Depuis quelques années une nouvelle famille a été créée par la mise en œuvre de réactions chimiques en milieu super acide. Un dérivé hémi-synthétique difluoré, la vinflunine, est actuellement en développement clinique.

5 Comme pour la vinorelbine, la vinflunine est obtenue à partir de l'anhydrovinblastine, qui résulte elle-même d'une réaction de couplage biomimétique entre la catharanthine et la vindoline.

Pour des raisons de solubilité dans l'eau, la vinflunine est salifiée sous forme de sel hydrosoluble : par exemple, le ditartrate est isolé après lyophilisation de la solution aqueuse de ce sel.

10 Le ditartrate de vinflunine est une poudre blanche ou presque blanche qui doit être impérativement conservée à une température négative, inférieure à  $-15^{\circ}\text{C}$ , sous une atmosphère de gaz inerte comme l'azote ou l'argon. Il en est de même pour le ditartrate de vinorelbine.

15 La demande de brevet français FR 2 863 891 "Composition pharmaceutique de vinflunine destinée à une administration parentérale, procédé de préparation et utilisation" de la Demanderesse met l'accent sur l'effet stabilisant de la solubilisation d'un sel hydrosoluble de la vinflunine en milieu aqueux. L'une de ses revendications a trait à la bonne stabilité de la composition pendant au moins 36 mois à  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

20 De manière tout à fait inattendue, la présente invention permet de stabiliser les sels hydrosolubles de vinflunine et de vinorelbine en les gardant à l'état pulvérulent. Il est alors possible de les conserver à la température ambiante, et non plus à une température inférieure à  $-15^{\circ}\text{C}$  comme décrit précédemment.

25 La présente invention repose sur les formulations stables de dérivés hémi synthétiques d'alcaloïde de *vinca* lyophilisées en présence d'au moins un carbohydate tel les monosaccharides, réduits ou non, les oligosaccharides ou les polysaccharides comme l'inuline, plus particulièrement sur les formulations stables de sels hydrosolubles de dérivés hémi-synthétiques d'alcaloïde de *vinca* et encore plus particulièrement sur les formulations stables de sels hydrosolubles de vinflunine et de vinorelbine lyophilisées en présence de disaccharides, plus spécifiquement de  
30 saccharose, de tréhalose ou de lactose.



Avantageusement, les formulations stables de dérivés hémi-synthétiques d'alcaloïde de *vinca* lyophilisées en présence d'au moins un carbohydrate tel les monosaccharides, réduits ou non, les oligosaccharides ou les polysaccharides comme l'inuline objets de l'invention peuvent contenir un système tampon de pH compris entre 3 et 4, et plus particulièrement de  $\text{pH} = 3,5$  pour maintenir le pH de la solution obtenue après redissolution du lyophilisat dans de l'eau pour préparations injectables à une valeur favorable pour une bonne stabilité du principe actif.

A titre d'exemple non limitatif, ces systèmes tampons sont constitués d'acide acétique et d'acétate de sodium, d'acide citrique et de citrate de sodium, d'acide tartrique et de soude. Leur molarité est comprise entre 0,005 M et 0,5 M et plus spécifiquement entre 0,05 M et 0,2 M.

La non-toxicité de ces matières premières par voie parentérale permet l'utilisation de ces lyophilisats comme médicaments injectables, pour le traitement du cancer.

Les formules ci-après données à titre d'exemple non limitatif et leurs résultats de stabilité comparés à ceux de la matière première, elle-même obtenue par lyophilisation, illustrent l'invention.

Les solutions dont la composition figure dans le tableau 1 ci-dessous ont été préparées puis lyophilisées.

Exemple 1 :

Tableau 1 : Formules lyophilisées

Composants	Références formules	
	MP1892	MP1893
Ditartrate de Vinflunine	68,35 mg	68,35 mg
Correspondant à vinflunine	50,00 mg	50,00 mg
Saccharose	50,00 mg	75,00 mg
Tampon acide acétique / acétate de sodium 0,1 M $\text{pH} = 3,5$	qsp 2,00 ml	qsp 2,00 ml

Les lyophilisats obtenus ont été placés pendant 6 mois à 25°C - 60%HR ainsi qu'un lot de matière première de ditartrate de vinflunine (lot 503).

L'apparition des impuretés générées correspondant aux dérivés de dégradation formés, a été suivie par l'évolution de :

- l'absorbance après 6 mois à 25°C à 60 % d'humidité relative est représentée à la Figure 1 ;
- la teneur totale en impuretés après 6 mois à 25°C à 60 % d'humidité relative, exprimée en pourcentage est représentée à la Figure 2.

Il y a incontestablement un effet stabilisant du saccharose. Cet effet est d'autant plus marqué que la teneur en saccharose est élevée comme en témoignent les résultats relatifs à l'absorbance à 420 nm.

Il est à noter que ces excellents résultats totalement inattendus peuvent encore être améliorés : le ditartrate de vinflunine est une molécule sensible à l'oxydation. L'homme de l'art comprend très bien que l'adjonction d'un gaz inerte, tel l'azote ou l'argon, ou d'un agent anti-oxydant hydrophile, tel l'acide ascorbique et ses dérivés, les sels de l'acide sulfureux comme les sulfites de sodium, les dérivés thiols, permettrait d'accroître cette stabilité.

La protection apportée à la vinflunine lyophilisée par les carbohydrates tels les monosaccharides, réduits ou non, les oligosaccharides ou les polysaccharides comme l'inuline, et plus spécifiquement par les disaccharides, ne se retrouve pas avec d'autres excipients classiquement utilisés comme agents structurants des lyophilisats injectables.

Les compositions ci-dessous ont été lyophilisées.

Exemple 2 :Tableau 2 : Formules lyophilisées

Composants	Références formules	
	MP1762	MP1766
Ditartrate de Vinflunine	68,35 mg	68,35 mg
correspondant à vinflunine	50,00 mg	50,00 mg
Trehalose	80,00 mg	
Polyvidone		100,00 mg
Tampon acide acétique / acétate de sodium 0,1 M pH = 3,5	qsp 2,00 ml	qsp 2,00 ml

- 5 Les lyophilisats ont été placés pendant 1 mois à 5°C, 25°C - 60% HR et aussi 40°C - 75% HR, cette dernière en tant que condition très stressante afin d'amplifier les différences observées.

La teneur totale en impuretés a été suivie par HPLC et exprimée en pourcentage par rapport à la vinflunine.

- 10 Les résultats tabulés ci-dessous expriment les différences calculées entre les déterminations aux deux conditions 25°C - 60% HR et 40°C - 75% HR par rapport à 5°C.



Tableau 3 : Résultats des teneurs totales en impuretés après 1 mois

	Différence entre résultats à 25°C et 5°C	Différence entre résultats à 40°C et 5°C
MP1762	0 %	0,5 %
MP1766	0,8 %	2,4 %

Les résultats obtenus pour la formule MP1762 (tréhalose) sont bons et identiques  
5 à 25°C - 60% HR et 5°C.

Les résultats obtenus pour la formule MP1766 (polyvidone) sont nettement  
défavorables.

Tous ces résultats, notamment ceux obtenus après 6 mois de conservation à 25°C  
- 60% HR, convergent pour autoriser le formulateur à dégager des compositions de  
10 médicament anti-cancéreux dont la péremption serait supérieure à 18 mois à  
température ambiante, ce qui permet d'échapper à la lourde contrainte d'un transport et  
un stockage à une température comprise entre 2°C et 8°C.

Avantageusement la composition selon la présente invention décrite jusqu'ici  
contient 50 mg de vinflunine comme dosage unitaire.

15 Dans un mode de réalisation avantageux, la composition selon la présente  
invention peut contenir une quantité unitaire supérieure à 50 mg de vinflunine comme  
par exemple 100 mg ou 250 mg. Dans cette optique, la formulation de la solution avant  
lyophilisation reste identique, seul le volume réparti change : 4 ml et 10 ml pour les  
dosages précédemment évoqués de 100 mg et 250 mg de vinflunine.

20 Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition  
pharmaceutique selon la présente invention est administrée par perfusion, en voie  
intraveineuse, après reconstitution dans de l'eau pour préparations injectables et dilution  
dans des solutions de perfusion telles que les solutions de chlorure de sodium à 0,9 %  
ou de glucose à 5 %.



La présente invention concerne également la composition pharmaceutique selon la présente invention pour son utilisation comme médicament, en particulier pour traiter le cancer, avantageusement par administration parentérale, de façon avantageuse par voie intraveineuse par perfusion, de façon encore plus avantageuse, lors de chimiothérapie en tant qu'antineoplasique et antitumoral.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition selon la présente invention pour la fabrication d'un médicament destiné à l'administration parentérale, avantageusement par voie intraveineuse par perfusion, de façon avantageuse, destiné au traitement du cancer.

L'administration parentérale notamment par voie intraveineuse, d'une composition pharmaceutique de vinflunine ou de vinorelbine selon la présente invention permet de traiter les cancers sensibles à l'action de la vinflunine ou de la vinorelbine.



## REVENDEICATIONS

1. Compositions pharmaceutiques comprenant un dérivé hydrosoluble hémi-synthétique d'alcaloïde de vinca, stables à température ambiante, dans lesquelles ledit dérivé est  
5 présent sous la forme d'un lyophilisat obtenu en présence d'au moins un  
carbohydrate.
2. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce que le dérivé hydrosoluble  
hémi-synthétique d'alcaloïde de *vinca* se présente sous la forme d'un sel  
hydrosoluble.
- 10 3. Compositions selon la revendication 2, caractérisées en ce que le sel hydrosoluble de  
dérivés hémi-synthétiques d'alcaloïde de vinca est un sel un vinflunine ou de  
vinorelbine.
4. Compositions selon les revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'elles contiennent,  
à côté du ou des carbohydrate(s) excipients de lyophilisation, au moins un système  
15 tampon.
5. Compositions selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que le ou les  
carbohydrate(s) est(sont) choisi(s) parmi les monosaccharides, réduits ou non, les  
oligosaccharides et les polysaccharides tels que l'inuline, plus particulièrement les  
disaccharides.
- 20 6. Compositions selon la revendication 5, caractérisées en ce que le ou les  
carbohydrate(s) est(sont) choisi(s) parmi le saccharose, le tréhalose ou le lactose.
7. Compositions selon l'une des revendications 4 à 6, caractérisées en ce que le système  
tampon est choisi pour contrôler le pH à une valeur comprise entre 3 et 4 et plus  
spécifiquement un pH de l'ordre de 3,5, et dont la molarité est comprise entre  
25 0,005 M et 0,5 M plus spécifiquement entre 0,05 M et 0,2 M.



8. Compositions selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisées en ce qu'elles sont fabriquées et conditionnées sous une atmosphère de gaz inerte et/ou avec incorporation dans la formulation d'un agent anti-oxydant hydrophile.
- 5 9. Compositions selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisées en ce qu'elles sont présentées sous une forme propre à l'administration par perfusion ou par voie intraveineuse.

*111*

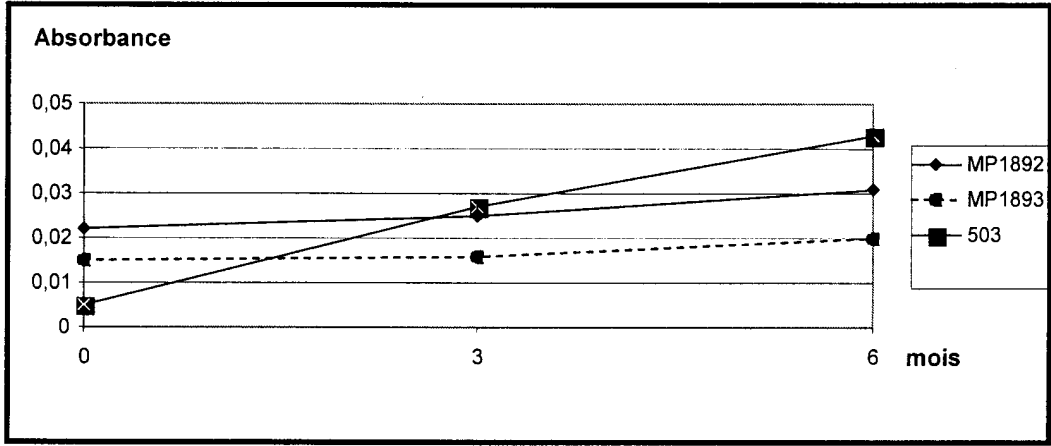


Figure 1

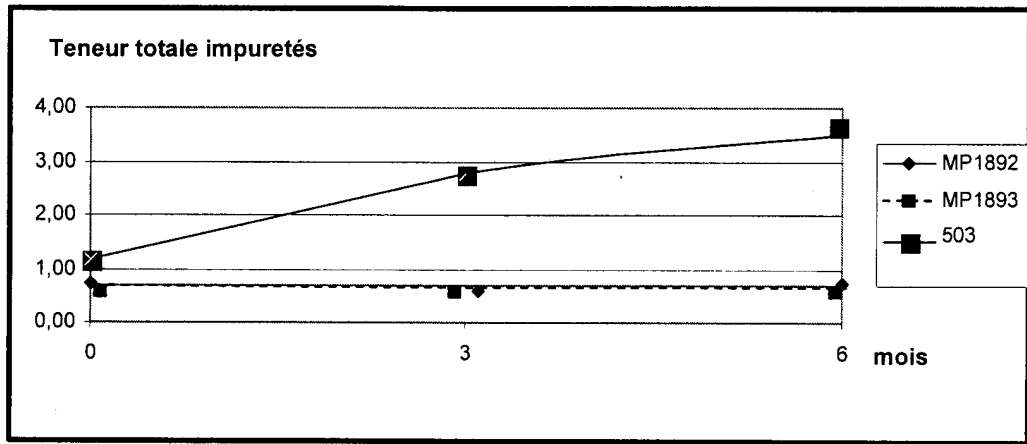


Figure 2

*Handwritten signature*