

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 31507 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/08; A61K 31/513**
(43) Date de publication : **01.07.2010**

(21) N° Dépôt : **32485**

(22) Date de Dépôt : **07.01.2010**

(30) Données de Priorité : **12.07.2007 EP 07112381.4**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/059016 10.07.2008**

(71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG., LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL (CH)**

(72) Inventeur(s) : **SEKKAT, Nabila**

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

(54) Titre : **SOLUTIONS PHARMACEUTIQUES ORALES CONTENANT DE LA TELBIVUDINE**

(57) Abrégé : L'INVENTION PORTE SUR UNE SOLUTION PHARMACEUTIQUE, APPROPRIÉE POUR UNE ADMINISTRATION ORALE, QUI COMPORTE DE LA β -L-THYMIDINE/2'-DÉSOXY-L-THYMIDINE (TELBIVUDINE), UN SYSTÈME DE SOLVANT APPROPRIÉ DU POINT DE VUE PHARMACEUTIQUE, UN OU PLUSIEURS AGENTS EXHAUSTEURS DE GOÛT/DE MASQUAGE DU GOÛT, UN SYSTÈME DE CONSERVATEUR ET UN SYSTÈME DE TAMPON APPROPRIÉ POUR PERMETTRE À LA FOIS LA STABILITÉ ET LA CONSERVATION DE MÉDICAMENT.

ABREGE

Solution pharmaceutique convenant pour une administration par voie orale comprenant de la β -L-thymidine/2'-désoxy-L-thymidine (telbivudine), un système de solvants pharmaceutiquement acceptable, un ou plusieurs agents 5 accroissant/masquant le goût, un conservateur, et un tampon permettant à la fois la stabilité et la conservation du produit.

(DOUZE PAGES)

NOVARTIS AG.
P. P. SABA & CO., Casablanca

**SOLUTIONS PHARMACEUTIQUES ORALES
CONTENANT DE LA TELBIVUDINE**

5

Domaine de la description

La présente description se rapporte à des solutions pharmaceutiques convenant pour une administration par voie orale comprenant de la β -L-thymidine/2'-désoxy-L-thymidine (telbivudine), un système de solvants pharmaceutiquement acceptable, un ou plusieurs agents accroissant/masquant le
10 goût, un conservateur, et un tampon permettant à la fois la stabilité et la conservation du produit. Cette demande de brevet revendique la priorité de la demande de brevet européen No. 07112381.4, déposée le 12 juillet 2007, qui est incorporée à la présente dans sa totalité sous forme de références.

15

Arrière-plan de la description

La β -L-Thymidine/2'-désoxy-L-thymidine (telbivudine) est décrite dans *Coll Czech Chem Commun*, Vol. 37, pp. 4072 (1972) / *J Med Chem*, 35, p. 4214ff (1992). En outre, l'utilisation de la β -L-thymidine/2'-deoxy-L-thymidine
20 (telbivudine) pour le traitement du virus de l'hépatite B (VHB) est décrite dans le brevet U.S. No. 6 395 716.

En vue d'une administration à une population pédiatrique, à des personnes présentant des difficultés à avaler et de sujets souffrant de lésions rénales ont ressent le besoin de disposer une solution orale de telbivudine.

25

Une solution orale d'aripiprazole est décrite dans la demande de brevet US publiée No. 2002193438. Toutefois, ces solutions orales conviennent pour la préparation d'un composé anti-schizophrénique difficilement soluble et contiennent de l'acide lactique, acétique ou tartrique. La demande de brevet international publiée No. WO01/30318 prévoit une solution orale comprenant de la galantamine dans une
30 solution aqueuse non-tamponnée. Toutefois, une solution aqueuse non-tamponnée ne permet pas de garantir cela en fonction de la durée et des conditions de stockage, le pH souhaité est maintenu ce qui constitue un défi pour la conservation d'une solution

orale. En outre, les problèmes liés à l'amertume du goût, à la stabilité de la solution et à la croissance microbienne doivent être surmontés de façon à préparer une préparation orale de telbivudine. La présente invention décrit une découverte inattendue selon laquelle des systèmes conservateurs spécifiques, des types et des concentrations aromatiques, et le pH de la solution peuvent procurer une solution orale de telbivudine au goût agréable, faisant preuve d'une bonne stabilité et d'une croissance microbienne retardée.

Résumé de la description

La présente invention prévoit une solution orale comprenant une quantité efficace de telbivudine, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables. Selon certains exemples de réalisation, la solution comprend un système de solvants pharmaceutiquement acceptable, au moins un agent accroissant/masquant le goût, un conservateur, et un tampon. Selon un autre exemple de réalisation, ledit agent accroissant/masquant le goût est capable de masquer le goût amer de la telbivudine.

Selon certains des exemples de réalisation cités ci-dessus, la solution orale comprend jusqu'à 20 mg/mL ou 50 mg/mL de telbivudine.

Selon certains des exemples de réalisation cités ci-dessus, le conservateur est un parabène ou son sel respectif, de l'acide sorbique ou ses sels respectifs, ou l'acide benzoïque ou ses sels respectifs, de préférence un sel de parabène ou l'acide benzoïque.

Selon certains des exemples de réalisation cités ci-dessus, le conservateur est présent selon une concentration allant de 0,1-2,5 mg/mL.

Selon certains des exemples de réalisation cités ci-dessus, la solution orale est tamponnée avec 1 N d'hydroxyde de sodium jusqu'à atteindre un pH compris dans la gamme allant d'environ 3 à environ 5, p.ex., un pH d'environ 4,0.

La présente invention prévoit une solution orale comprenant 20 mg/mL de telbivudine, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, 1,5 mg/mL d'acide benzoïque, 0,2 mg/mL de saccharine sodique, 1,0 mg/mL de fruits de la passion, de l'eau et 9,6 mg/mL de citrate d'acide anhydre.

La présente invention prévoit une solution orale comprenant 20 mg/mL de telbivudine, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, 1,5 mg/mL d'acide

benzoïque, 0,2 mg/mL de saccharine sodique, 1,0 mg/mL de fruits de la passion, water and 9.6 mg/mL de citrate d'acide anhydre, jusqu'à atteindre un pH d'environ 4,0.

5 La présente invention prévoit également un procédé de traitement d'une personne à l'aide des solutions destinées à une administration par voie orale des exemples de réalisation cités ci-dessus. Selon certains exemples de réalisation, la personne est sélectionnée à partir du groupe composé d'une population pédiatrique, de personnes présentant des difficultés à avaler et de sujets souffrant de lésions rénales.

10

Description détaillée de l'invention

Durant le développement de préparations orales de telbivudine, il a été découvert qu'un système conservé n'est pas facile à obtenir, p.ex., le pH de la solution doit permettre l'activité du conservateur sélectionné. En effet, tous les
15 conservateurs ne procurent pas des propriétés de conservation suffisantes à un pH acceptable dans le cadre d'une administration orale, tout particulièrement à l'encontre des moisissures et des levures (*Aspergillus niger* and *Candida albicans*). Toutefois, étonnamment, à l'aide d'un système contenant de l'acide benzoïque à un pH d'environ 4, il est possible d'obtenir à la fois la conservation et la stabilité du produit.

20 Durant la pré-préparation, la stabilité de la telbivudine est étudiée dans une gamme de pH allant de 2-9, à une température élevée de 50°C. Il est démontré qu'une gamme de pH d'environ 3-9 (par exemple, une gamme de pH d'environ 4-9) est optimale pour la stabilité de la substance médicamenteuse, c-à-d, depuis l'analyse et la teneur en thymine (dégradation du produit). Le pH de la solution orale est un
25 paramètre légèrement indicateur, en raison de l'influence du pH sur le ralentissement de la croissance microbienne dans la solution durant le stockage.

Durant le développement des préparations orales de telbivudine, on est confronté à des problèmes d'incorporation d'un arôme dans la solution orale tout en préservant la stabilité du produit médicamenteux à base de telbivudine. Plus
30 précisément, de façon à masquer le léger après-goût amer de la telbivudine, on ajoute un arôme à la solution orale. Il est impératif d'identifier un arôme soluble qui n'interfère pas avec le produit médicamenteux à base de telbivudine. En outre, de

façon à obtenir une solution médicamenteuse claire de telbivudine, l'arôme doit être employé selon une concentration qui est complètement miscible/soluble dans la préparation du produit.

Par conséquent, la présente description prévoit une solution pharmaceutique convenant pour une administration par voie orale comprenant de la telbivudine, un système de solvants pharmaceutiquement acceptable, un ou plusieurs agents accroissant/masquant le goût, un conservateur, et un tampon permettant à la fois la stabilité et la conservation du produit, c-à-d, caractérisée en ce que ladite solution présente un pH compris dans la gamme allant d'environ 3-5, p.ex., d'environ 4-5. Selon un exemple de réalisation, le pH de la solution orale est de 4,0 +/-0,5.

La gamme de concentrations maximales de la substance médicamenteuse à base de telbivudine dans les préparations destinées à une administration par voie orale décrites dans la présente va jusqu'à 50 mg/mL. Selon un exemple de réalisation, la substance médicamenteuse à base de telbivudine présente dans la solution orale finale est de 20 mg/ml.

Le conservateur de la préparation orale décrite dans la présente, tel que les parabènes (p.ex., y compris, sans toutefois y être limité, butyl parabène, méthylparabène et propylparabène) et leurs sels, l'acide sorbique et leurs sels, l'acide benzoïque et leurs sels peuvent être employés selon une gamme de concentrations allant de 0,1-2,5 mg/mL.

Les agents accroissant/masquant le goût peuvent être un édulcorant, par exemple, de la saccharine sodique, de l'aspartame et/ou un (des) arôme(s) soluble(s), tels que des arômes de fruits de la passion, de fraises, de cerises provenant de Firmenich SA (Rue de la Bergère 7, CH 1217 Meyrin 2, Suisse) selon une gamme de concentrations allant de 0,05-0,5%. Selon un exemple de réalisation, la concentration en aromatisants est fixée à, ou inférieure à, 0,1%. Selon un autre another exemple de réalisation, on emploie 1 mg/mL d'arômes de fruits de la passion.

Le système tampon peut consister, p.ex., en un tampon citrate ou en un tampon phosphate pour une gamme de pH d'environ 4-5, p.ex., d'environ 4 +/- 0,5. L'acide citrique procure un système tampon lors d'un pH acide et est stable et compatible avec les excipients oraux. L'acide citrique fait également preuve d'effets

accroissant l'arôme et d'effets de chélation sur les ions des métaux lourds (p.ex., qui pourraient émaner du conditionnement en verre).

Le système de solvants pharmaceutiquement acceptables peut consister en de l'eau, du sirop de sorbitol ou de l'éthanol. Dans le cas d'un conservateur
 5 parabène, un système de solvants adéquat peut comprendre, p.ex., le propylène glycol.

Exemple 1 – Exemples de préparations orales

La substance médicamenteuse est dissoute et stabilisée dans un système
 10 aqueux tamponné, préservé et adouci. Un test de l'efficacité de la conservation (PET) est réalisé conformément à la procédure décrite dans *Pharmacopeal procedures* (p.ex., *Pharm. Eur.*). Les résultats et les préparations sont illustrés aux Tableaux 1 et 2.

15 **Tableau 1 (Préparations et résultats généraux de l'analyse PET)**

Composants des Préparation	46-1	46-2	172-1	172-2	50-1	50-2	175-1	175-2
LDT600A	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Méthylparabène	1,0 mg	1,0 mg						
Na-méthylparabène			1,0 mg	1,0 mg				
Propylparabène	0,2 mg	0,2 mg						
Na-propylparabène			0,2 mg	0,2 mg				
Acide benzoïque					1,5 mg	1,5 mg	2,0 mg	2,0 mg
Propylèneglycol	25 mg	25 mg						
Saccharine sodique	0,2 mg		0,2 mg	0,2 mg	0,2 mg		0,2 mg	0,2 mg
Aspartame		0,2 mg				0,2 mg		
Tampon citrate 50 mM, pH 4,0			jusqu'à 1 mL				jusqu'à 1 mL	
Tampon citrate 50 mM, pH 5,0				jusqu'à 1 mL	jusqu'à 1 mL	jusqu'à 1 mL		jusqu'à 1 mL

Tampon citrate 50 mM, pH 6,0	jusqu'à 1 mL	jusqu'à 1 mL						
PET	Non rencontré	Non rencontré	Rencontré	Rencontré	Non rencontré	Non rencontré	Rencontré	Non rencontré

Tableau 2 (Préparations et résultats spécifiques de l'analyse PET)

Composants des Préparation	46-1	46-2	50-1	50-2	172-1	172-2	175-1	175-2
<i>E. Coli</i>	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré
<i>P.Aeruginosa</i>	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré
<i>A. Niger</i>	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Non rencontré
<i>C. Albicans</i>	Non rencontré	Non rencontré	Non rencontré	Non rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré	Rencontré

De façon intéressante, les solutions orales de telbivudine possédant soit 2,0 mg/ml, soit 1,5 mg/mL d'acide benzoïque, 0,02 mg/mL de saccharine sodique et 20 mg/mL de telbivudine, dans un tampon d'acide citrique d'un pH de 5,0, ne remplissent pas les critères d'efficacité de conservation (préservation de la solution des microbes). Cela indique l'importance de la régulation du pH dans le système de conservation à base d'acide benzoïque pour la telbivudine. En effet, les données des tests de limite microbienne indiquent une croissance microbienne dans les préparations orales de telbivudine conservées avec de l'acide benzoïque dont le pH est supérieur à environ 5. Ainsi, le conservateur, acide benzoïque, dans une solution orale de telbivudine est plus efficace lorsqu'il est employé à un pH d'environ 4, tout particulièrement en ce qui concerne la croissance des champignons.

15

Exemple 2 – Exemples de préparations orales aromatisées

La substance médicamenteuse à base de telbivudine est dissoute et stabilisée dans un système aqueux tamponné, préservé et aromatisé. Une composition finale d'une solution orale de telbivudine aromatisée employant de l'acide benzoïque en tant que conservateur unique est illustrée au Tableau 3. Bien qu'un seul

20

conservateur soit employé, étonnement cette préparation fait preuve d'une durée de conservation d'au moins 24 mois. En outre, seules une faible diminution de l'acide benzoïque et une faible dégradation de la substance médicamenteuse en thymine sont observées au fil du temps en ce qui concerne la préparation de telbivudine illustrée

5 au Tableau 3. De l'acide benzoïque, selon une concentration de 1,5 mg/mL, est sélectionné de façon à diminuer l'éventuelle apparition d'effets secondaires, p.ex., auprès d'une population pédiatrique, tout en maintenant la stabilité à long terme. La solution illustrée au Tableau 3 est efficace dans le but d'une préservation à l'encontre de *E. Coli*, *P. Aeruginosa*, *A. Niger*, et *C. Albicans*. De plus, dans la préparation de

10 telbivudine reprise au Tableau 3, l'arôme à base de fruits de la passion reste stable, et toutes les solutions aromatisées (c-à-d, cerise, fraise et fruits de la passion) passent le test PET. Toutefois, lorsqu'un arôme de fraise est employé à la place d'un arôme de fruits de la passion, un composant de l'arôme de fraise se dégrade en 4 semaines à 50°C. Ainsi, la solution reprise au Tableau 3 est considérée comme étant préférable –

15 possédant les propriétés équilibrées de masquage du goût, de stabilisation de la substance médicamenteuse, de préservation à l'encontre de divers organismes, et une longue durée de conservation. La préparation d'acide benzoïque fait également preuve d'une densité proche de l'eau, ce qui rend la solution facile à mélanger avec une boisson si nécessaire en vue de son administration, tout particulièrement dans le

20 cas d'une population pédiatrique.

Tableau 3

Composants	Fonction	mg/mL
Telbivudine	Substance médicamenteuse	20
Acide benzoïque	Conservateur	1,5
Saccharine sodique	Edulcorant	0,2
Fruit de la Passion	Arôme	1,0
Citrate d'acide anhydre	Système tampon	9.6
Hydroxyde de sodium 1 N	Système tampon	Jusqu'à un pH de 4,0+/- 0,5
Eau	Solvant	Jusqu'à 1 mL

Etonnamment, dans une solution orale aromatisée contenant 20 mg/mL de telbivudine, deux conservateurs parabènes (méthyle et propylparabène), le conservateur sorbate de potassium (employé à l'encontre de la croissance éventuelle de champignons et de levures) et un arôme de fraise, on assiste à une diminution
5 significative et surprenante de l'acide sorbique lors de conditions accélérées (c-à-d, à environ 72 % après 4 semaines à 50°C). La même préparation orale aromatisée de parabène contenant l'arôme de fruits de la passion fait preuve d'une meilleur analyse de l'acide sorbique à 50°C après 4 semaines (environ 90%). Toutefois, en raison de la surprenante faible performance de la solutions aromatisée de parabène lors de
10 l'analyse de l'acide sorbique, de la nécessité d'introduire plus d'un conservateur parabène, de l'éventualité de réactions secondaires au parabène chez un sujet, et du goût indésirable du parabène, la solution à conservateur unique acide benzoïque illustrée au Tableau 3 est une préparation supérieure.

15 **Exemple 3 – Préparation de préparations orales**

Une quantité minimale d'eau est chauffée à 60-70°C ; ensuite, de l'acide benzoïque est ajouté et maintenu sous agitation jusqu'à dissolution complète. La solution d'acide benzoïque est refroidie à température ambiante et ensuite, chaque composant est ajouté et maintenu sous agitation jusqu'à dissolution complète. De
20 l'hydroxyde de sodium est ensuite employé pour ajuster le pH à environ 3-5. Enfin, le volume final est ajusté avec de l'eau de façon à atteindre le volume cible.

Les quantités des ingrédients, représentés en mg/mL de compositions pharmaceutiques, employées aux Exemples 1 et 2 sont données aux Tableaux 1 et 3, ci-dessus.

25

REVENDICATIONS

- 5
1. Solution destinée à une administration par voie orale comprenant une quantité efficace de telbivudine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10
2. Solution destinée à une administration par voie orale selon la revendication 1, comprenant également un système de solvants pharmaceutiquement acceptable, au moins un agent accroissant/masquant le goût, un conservateur, et un tampon.
- 15
3. Solution destinée à une administration par voie orale selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit agent accroissant/masquant le goût est capable de masquer le goût amer de la telbivudine.
- 20
4. Solution destinée à une administration par voie orale selon l'une quelconque des revendications 1-3, caractérisée en ce que ladite solution destinée à une administration par voie orale comprend jusqu'à 50 mg/mL de telbivudine.
- 25
5. Solution destinée à une administration par voie orale selon l'une quelconque des revendications 1-4, caractérisée en ce que ladite solution destinée à une administration par voie orale comprend jusqu'à 20 mg/mL de telbivudine.
- 30
6. Solution destinée à une administration par voie orale selon l'une quelconque des revendications 2-5, caractérisée en ce que ledit conservateur est un parabène ou son sel respectif, de l'acide sorbique ou ses sels respectifs, ou l'acide benzoïque ou ses sels respectifs.

7. Solution destinée à une administration par voie orale selon l'une quelconque des revendications 2-6, caractérisée en ce que ledit conservateur est présent selon une concentration allant de 0,1-2,5 mg/mL.
- 5 8. Solution destinée à une administration par voie orale comprenant 20 mg/mL de telbivudine, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, 1,5 mg/mL d'acide benzoïque, 0,2 mg/mL de saccharine sodique, 1,0 mg/mL de fruits de la passion, d'eau et 9,6 mg/mL de citrate d'acide anhydre.
- 10 9. Solution destinée à une administration par voie orale selon la revendication 8, caractérisée en ce que ladite solution destinée à une administration par voie orale est tamponnée avec 1 N d'hydroxyde de sodium jusqu'à atteindre un pH compris dans la gamme allant d'environ 3 à environ 5.
- 15 10. Solution destinée à une administration par voie orale selon la revendication 6, caractérisée en ce que ledit conservateur est un sel de parabène.
- 20 11. Solution destinée à une administration par voie orale selon la revendication 6, caractérisée en ce que ledit conservateur est de l'acide benzoïque.
- 25 12. Solution destinée à une administration par voie orale selon la revendication 9, caractérisée en ce que ladite solution destinée à une administration par voie orale est tamponnée jusqu'à atteindre un pH d'environ 4,0.
- 30 13. Solution destinée à une administration par voie orale comprenant 20 mg/mL de telbivudine, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, 1,5 mg/mL d'acide benzoïque, 0,2 mg/mL de saccharine

sodique, 1,0 mg/mL de fruits de la passion, de l'eau et 9,6 mg/mL de citrate d'acide anhydre, présentant un pH d'environ 4,0.

- 5
14. Procédé de traitement d'une personne à l'aide de la solution destinée à une administration par voie orale selon l'une quelconque des revendications 1-13.
- 10
15. Procédé selon la revendication 14, caractérisée en ce que ladite personne est sélectionnée parmi le groupe composé d'une population pédiatrique, de personnes présentant des difficultés à avaler et de sujets souffrant de lésions rénales.