



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31541 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/475; A61K 9/20; A61K 9/48**
- (43) Date de publication : **01.07.2010**

-
- (21) N° Dépôt : **32551**
- (22) Date de Dépôt : **25.01.2010**
- (30) Données de Priorité : **11.07.2007 FR 0756425**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/058896 09.07.2008**
- (71) Demandeur(s) : **PIERRE FABRE MEDICAMENT, 45, PLACE ABEL GANCE F-92100 BOULOGNE - BILLANCOURT (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **PAILLARD, Bruno ; AVAN, Jean-Louis ; BOUGARET, Joël**
- (74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE STABLE D'UN SEL HYDROSOLUBLE DE VINORELBINE**
- (57) Abrégé : L'INVENTION PORTE SUR UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE STABLE COMPRENANT UN SEL DE VINORELBINE SOLUBLE DANS L'EAU ET AU MOINS UN DILUANT ET UN LUBRIFIANT, CARACTÉRISÉ PAR LE FAIT QU'IL APPARAÎT SOUS UNE FORME SOLIDE DESTINÉ À UNE ADMINISTRATION ORALE. LE SEL DE VINORELBINE SOLUBLE DANS L'EAU EST AVANTAGEUSEMENT LE DITARTRATE DE VINORELBINE. LA COMPOSITION PHARMACEUTIQUE APPARAÎT DE MANIÈRE AVANTAGEUSE SOUS FORME DE CAPSULE DE GÉLATINE OU DE COMPRIMÉ.

"TITRE"

Composition pharmaceutique stable d'un sel hydrosoluble de vinorelbine.

5

Déposant : PIERRE FABRE MEDICAMENT

ABREGE DESCRIPTIF

10

Composition pharmaceutique stable comprenant un sel hydrosoluble de vinorelbine et au moins un diluant et un lubrifiant, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme solide destinée à l'administration orale. Le sel hydrosoluble de vinorelbine est avantageusement le ditartrate de vinorelbine. La composition pharmaceutique se

15

présente avantageusement sous forme de gélule ou de comprimé.



01 JUIN 2018

La présente invention concerne des formes pharmaceutiques solides et stables de
5 dérivés hydrosolubles d'alcaloïdes de Vinca et plus particulièrement de dérivés de
vinorelbine, notamment de ditartrate de vinorelbine, destinées à l'administration orale.

La chimiothérapie anti-cancéreuse a été initialement développée en utilisant la
voie intraveineuse. Les arguments en faveur de cette voie d'administration sont :

- une moindre toxicité gastro-intestinale,
- 10 - une biodisponibilité totale, ainsi que
- des variations d'exposition inter et intra patients potentiellement moindres
qu'avec la voie orale.

La voie intraveineuse est cependant associée à des inconvénients majeurs qui
limitent son utilisation : la morbidité de l'accès veineux, les complications possibles des
15 voies veineuses centrales (infection, thrombose), le risque d'extravasation.

Depuis quelques années, les formes orales de chimiothérapie anti-cancéreuse
sont de plus en plus développées en raison d'un bénéfice réel pour le patient. De plus,
les considérations pharmaco-économiques, qui deviennent de plus en plus importantes
dans le choix des stratégies thérapeutiques, orientent également vers le développement
20 des traitements oraux.

De nombreux travaux exploratoires ont été conduits sur l'utilisation possible de
molécules destinées au traitement du cancer et administrées par voie orale, qu'il s'agisse
de principes actifs anciens (ex : étoposide, cyclophosphamide et idarubicine), de dérivés
synthétiques nouveaux de fluoropyrimidines (ex : UFT, capecitabine, S-1), de dérivés
25 du platine (ex : JM-216) ou d'alcaloïdes de Vinca (ex : vinorelbine).

La vinorelbine ou 3'4'-didéhydro-4'-desoxy-8'-norvincalécoblastine est un
dérivé alcaloïde de Vinca qui exerce un effet cytostatique par inhibition de la
polymérisation de la tubuline.

La vinorelbine, et plus particulièrement son sel, le ditartrate de vinorelbine, est
30 active entre autres dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et du
cancer du sein.

Ce sel est malheureusement particulièrement instable à l'état solide.

Une forme injectable a été mise sur le marché pour la première fois en 1989 en France. Elle est aujourd'hui commercialisée dans le monde entier, sous forme de solution à diluer pour perfusion, à une concentration de 10 mg/ml exprimée en
5 vinorelbine base et répartie en flacons unitaires de volumes 1 et 5 ml.

Plus récemment une formulation orale de vinorelbine en solution a été développée et mise sur le marché sous la dénomination Navelbine Oral[®] (WO 03/101383). Elle se présente sous forme d'une capsule molle de gélatine contenant le ditartrate de vinorelbine sous forme dissoute et un mélange excipiendaire comprenant
10 du polyéthylèneglycol, du glycérol, de l'éthanol et de l'eau. La masse moléculaire moyenne du polyéthylèneglycol est comprise entre 200 et 600 : il s'agit de polyéthylèneglycols liquides tel le Macrogol 400. Les dosages unitaires exprimés en vinorelbine base sont compris entre 5 mg et 100 mg, et sont plus avantageusement égaux à 20 mg, 30 mg, 40 mg et 80 mg.

15 Des formes orales contenant le ditartrate de vinorelbine sous forme dispersée dans un mélange à base de polyéthylène glycol fondu ont également été développées et font l'objet d'un brevet (publié sous le numéro FR 2 880 274). Les dosages unitaires exprimés en vinorelbine base sont compris entre 5 mg et 100 mg, et sont plus avantageusement égaux à 20 mg, 30 mg, 40 mg et 80 mg.

20 Néanmoins, le développement de capsules molles remplies de liquide s'est avéré difficile. La composition liquide doit d'une part tenir compte du matériau de la capsule et éviter la dégradation de cette dernière quand elle a été encapsulée. Elle doit aussi éviter les interactions chimiques adverses entre les excipients et l'ingrédient actif. Enfin, l'activité biologique de l'ingrédient actif ne doit pas être gravement compromise.

25 Il est ainsi particulièrement difficile d'assurer une stabilité suffisante de ce type de principe actif cytotoxique dans des formes orales solides. Le ditartrate de vinorelbine sous forme lyophilisée doit en effet être conservé en conditionnement étanche, sous atmosphère inerte, et à une température inférieure à moins 15°C.

Un compromis doit être trouvé, dans le choix des excipients, entre stabilité et
30 disponibilité du principe actif. Les excipients doivent protéger ce dernier tout en ne faisant pas obstacle à sa dissolution et à sa mise à disposition rapide de l'organisme.

De plus, les risques pour la santé et l'environnement liés à la manipulation de composés cytotoxiques sous forme de poudre à l'échelle industrielle, posent un problème supplémentaire qu'il est nécessaire de surmonter.

Le but de la présente invention est donc d'aboutir à une forme pharmaceutique solide ayant une péremption d'au moins 24 mois dans des conditions de conservation ne nécessitant pas de congélation, tout en ayant une biodisponibilité équivalente à la forme "capsule molle" présente sur le marché.

Les formes orales à base de ditartrate de vinorelbine selon la présente invention, sont des formes solides réalisées à partir d'excipients classiques pour compression ou pour gélules (diluants, liants, désintégrant, agents d'écoulement, lubrifiants). De façon surprenante, ces formes présentent une stabilité suffisante pour être conservées à 5°C, en conditionnement étanche pendant 24 mois.

La présente invention permet donc d'améliorer le confort du patient puisque les formes orales gélules et comprimés selon l'invention permettent une médication à domicile. Elles contribuent donc au respect du traitement par le patient.

De plus, l'accès à des formes orales solides de type gélules ou comprimés, permet de réduire les coûts de production par rapport aux technologies nécessitant de maintenir le principe actif en solution ou en dispersion à l'intérieur de la forme pharmaceutique (par exemple de type capsule molle).

Les formes orales selon l'invention sont des formes solides réalisées à partir de mélanges d'un sel de vinorelbine hydrosoluble, avantageusement le ditartrate de vinorelbine, et d'excipients. Elles sont constituées d'au moins un diluant et d'un lubrifiant et peuvent être obtenues à partir de plusieurs procédés industriels de fabrication. Ces procédés sont des procédés classiques de fabrication des formes solides connues de l'homme du métier.

Les procédés de fabrication des compositions selon l'invention peuvent consister en un mélange à sec des différents composants suivis d'une répartition en gélules ou d'une compression avec étape finale de pelliculage des comprimés.

Ainsi, dans le cas de la fabrication par mélange direct à sec, le principe actif est, dans un premier temps, mélangé avec le ou les diluants, optionnellement le désintégrant et optionnellement aussi l'agent d'écoulement, dans un mélangeur conventionnel de

l'industrie pharmaceutique tel qu'un mélangeur à retournement par exemple. Ce prémélange est brassé à température ambiante pendant environ une dizaine de minutes jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Par la suite, le lubrifiant est additionné dans le mélangeur afin de procéder à la lubrification par brassage continu pendant encore 5 à 10 minutes environ. Le mélange ainsi obtenu peut être utilisé pour le remplissage de gélules à l'aide d'équipement adéquat de l'industrie pharmaceutique. Alternativement ledit mélange peut aussi être comprimé sur une presse afin d'obtenir des comprimés. Dans ce dernier cas, les comprimés obtenus pourront avantageusement être soumis à une étape de pelliculage.

Les mélanges peuvent être également granulés par voie humide ou à sec avant une phase de lubrification, pour être, de la même façon que précédemment, répartis en gélules ou comprimés avant d'être éventuellement pelliculés.

Ainsi, dans le cas de la fabrication par granulation humide, le principe actif est, dans un premier temps, intimement mélangé avec le diluant et le liant à l'aide d'un mélangeur classique de l'industrie pharmaceutique. Avantageusement, ce mélange est effectué à l'aide d'un mélangeur-granulateur-sécheur afin d'éviter les manipulations du produit sur plusieurs équipements, compte tenu de la nature cytotoxique du principe actif.

La granulation proprement dite peut être réalisée par l'ajout d'un solvant de granulation. Le solvant de granulation peut être aqueux, alcoolique ou hydro-alcoolique. Dans le cas de mise en oeuvre d'un solvant alcoolique, l'éthanol sera préféré comme solvant alcoolique et dans le cas d'un système de solvant hydro-alcoolique il s'agira d'un mélange eau/éthanol en proportion pondérale comprise entre 70/30 et 30/70, avantageusement 60/40 et 40/60, et plus avantageusement 50/50. De manière préférentielle et afin d'assurer une stabilité maximum du principe actif tant durant l'étape de granulation que pendant le stockage, le choix d'un solvant alcoolique, particulièrement l'éthanol, est préféré.

Le ratio pondéral de solvant de granulation par rapport à la quantité de mélange à granuler pourra être compris entre 8 et 20%, préférentiellement entre 10 et 25%. Le mélange ainsi humidifié est brassé et mélangé afin de procéder à la granulation, c'est-à-dire l'agglomération des ingrédients sous forme de granules.



Le mélange granulé subit ensuite une étape de séchage afin d'obtenir un grain sec, c'est-à-dire présentant une humidité de l'ordre de celle correspondant au mélange avant granulation. Le séchage peut être effectué au sein d'un mélangeur-granulateur-sécheur mis sous vide, ceci pour éviter des températures trop élevées préjudiciables à la stabilité du principe actif. Alternativement, le mélange granulé peut être séché dans une étuve qui peut être mise sous vide, voire en lit d'air fluidisé.

Dans une forme particulière de mise en œuvre du procédé, les granulés obtenus sont calibrés à une taille comprise entre 100 et 250 μm , préférentiellement aux environs de 200 μm .

A ces granules obtenus par voie humide, peut être ajoutée une phase externe comprenant un agent désintégrant, et/ou un agent d'écoulement. Le tout est intimement mélangé dans un mélangeur tel qu'un mélangeur à retournement.

Le lubrifiant est ensuite ajouté toujours au sein du mélangeur afin d'obtenir les granules lubrifiés.

Les granules lubrifiés peuvent être mis en gélule ou comprimés sur presse à comprimés selon des techniques bien connues de l'homme du métier.

Dans le cas de fabrication par granulation en voie sèche, le principe actif est mélangé intimement avec le diluant, éventuellement avec ajout d'un liant, dans un mélangeur de l'industrie pharmaceutique. Le mélange peut ensuite être granulé via une étape de granulation sans apport de solvant, tel que par exemple par une étape de briquetage ou encore de compactage, sur un compacteur à rouleau par exemple. Les agglomérats ainsi obtenus peuvent subir une étape de broyage/calibrage afin d'en réduire la taille et obtenir des granules.

Dans une forme particulière de mise en œuvre du procédé, les granulés obtenus sont calibrés à une taille comprise entre 100 et 250 μm , préférentiellement aux environs de 200 μm .

A ces granules peut être ajoutée comme précédemment une phase externe comprenant un agent d'écoulement et/ou un agent désintégrant.

Les granules ainsi obtenus sont mélangés avec un lubrifiant, pendant le temps nécessaire à l'obtention d'une répartition uniforme du lubrifiant sur les granules.

Les granules lubrifiés peuvent, de la même façon que précédemment, être mis en gélule ou comprimés sur presse à comprimés selon des techniques bien connues de l'homme du métier.

De manière alternative, les compositions selon la présente invention peuvent être
5 obtenues par mélange direct en voie sèche, c'est-à-dire par mélange intime direct du principe actif avec un diluant et éventuellement un agent désintégrant.

Le lubrifiant et un éventuel agent d'écoulement sont ajoutés en dernier en fin de mélange avant distribution en gélule ou compression sous forme de comprimés.

L'invention concerne donc plus précisément une composition pharmaceutique
10 stable comprenant un sel hydrosoluble de vinorelbine et au moins un diluant et un lubrifiant, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme solide destinée à l'administration orale.

On entend qualifier par "stable", au sens de la présente invention, une composition pour laquelle, après un stockage, optionnellement sous atmosphère inerte,
15 pendant une durée de 24 mois à une température comprise entre 0 et 10°C, avantageusement entre 2 et 8°C, le taux d'impuretés est inférieur à 2%, avantageusement inférieure à 1% et encore plus préférentiellement inférieure à 0,5%.

On entend par le terme "diluant", au sens de la présente invention, une substance permettant d'augmenter la masse d'une composition pharmaceutique afin d'assurer une
20 uniformité de masse et de teneur en principe actif de la forme pharmaceutique finale, comprimé ou gélule. Les diluants permettent en outre un bon écoulement du mélange pendant les processus de fabrication pour les principes actifs qui ne s'écoulent généralement pas bien. Ils permettent également de faciliter la compression lors des fabrications de comprimés.

On entend par le terme "lubrifiant", au sens de la présente invention, une substance capable de réduire les frictions entre les différents constituants du mélange excipientaire sous forme de poudre, et contenant éventuellement le principe actif. Ils
25 permettent la diminution de l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice. Ils permettent également une meilleure transmission des forces de compression. Toutefois, lorsqu'ils sont en excès, ils diminuent la cohésion des comprimés.
30

On entend par le terme "liant", au sens de la présente invention, une substance capable de favoriser les liaisons interparticulaires. Les liants permettent de diminuer la force de compression nécessaire à l'obtention de comprimés. Certains liants, comme les dérivés cellulosiques, créent un enchevêtrement entre les particules à agglomérer.

5 D'autres ont un point de fusion peu élevé et sont susceptibles, lors de l'élévation de température induite au cours de la compression, de former des ponts interparticulaires.

On entend par le terme "agent d'écoulement", au sens de la présente invention, une substance capable d'améliorer l'écoulement d'un mélange solide en améliorant la fluidité de la poudre et par conséquent le remplissage régulier de la chambre de

10 compression.

On entend par le terme "agent désintégrant", au sens de la présente invention, une substance permettant le délitement de la forme pharmaceutique solide en présence de liquide, par exemple dans l'estomac ou au contact des fluides digestifs, libérant ainsi le principe actif.

On entend par "agent de pelliculage", au sens de la présente invention, une substance, le plus souvent polymérique, capable de recouvrir d'une fine pellicule des comprimés, des granules, voire la tunique de gélules. Il peut jouer le rôle de colorant ou servir à masquer un goût ou une odeur désagréable. Il peut aussi protéger le patient et le personnel médical, au niveau manuel et bucco-pharyngé, de la toxicité d'un principe

15 actif. Il peut également être gastrorésistant ou dialysant. On parle alors dans ce cas d'agent d'enrobage car la quantité à déposer est plus importante.

20

On entend par "adjuvant de pelliculage", au sens de la présente invention, d'agents plastifiants qui permettent d'éviter que le film de pelliculage ne soit trop cassant. Ils peuvent aussi permettre de diminuer la température de formation du film.

Le diluant est avantageusement choisi parmi les sucres, avantageusement le saccharose, le fructose, le glucose, les polyols, avantageusement le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le maltitol, le lactitol, les polysaccharides avantageusement l'amidon natif ou pré-gélatinisé, les maltodextrines, les cyclodextrines, les composés minéraux, avantageusement le phosphate dicalcique ou tricalcique dihydraté ou anhydre, les

25 dérivés de la cellulose, de préférence la cellulose microcristalline, les lactoses monohydratés ou anhydres, ainsi que leurs mélanges, et est plus avantageusement choisi

30



parmi le phosphate dicalcique dihydraté, le mannitol, l'amidon de maïs pré-gélatinisé, la cellulose microcristalline et leurs mélanges.

Le lubrifiant est avantageusement choisi parmi les sels d'acides gras, avantageusement le stéarate de magnésium, le stéarate d'aluminium, le stéarate de calcium, le stéarate de sodium, le stéarate de sorbitane, le stéarate de zinc, les esters d'acide gras, avantageusement le béhénate de glycérol, le monostéarate de glycérol, le palmitostéarate de glycérol, l'acide stéarique, l'alcool stéarylique, les huiles de ricin hydrogénées ou non, les huiles végétales hydrogénées, l'huile de maïs, le benzoate de sodium, le talc, le stéaryl-fumarate de sodium, les triglycérides d'acides gras, le polyéthylène glycol et ses dérivés ainsi que leurs mélanges, et est avantageusement le stéarate de magnésium.

Le diluant consiste avantageusement en un mélange de cellulose microcristalline et d'un constituant choisi parmi le D-mannitol, l'amidon de maïs et le phosphate dicalcique dihydraté.

La proportion de diluant est avantageusement comprise entre 20 et 80% du poids total de la composition, plus avantageusement comprise entre 30 et 60%, plus avantageusement égale à environ 56%.

La proportion de lubrifiant est avantageusement comprise entre 0,5% et 10% du poids total de la composition, avantageusement entre 1% et 5%, et plus avantageusement encore égale à environ 0,5%.

La composition selon l'invention peut comprendre un liant.

Le liant peut être choisi parmi les dérivés cellulosiques, avantageusement l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, la méthylcellulose, la cellulose, parmi la polyvinylpyrrolidone, les gommes, avantageusement la gomme guar, la gomme adragante, la gomme arabique, la gomme xanthane, les sucres, de le saccharose ou le glucose, la gélatine, les polyéthylènes glycol, ou un copolymère de vinylpyrrolidone et de vinylacétate, ainsi que leurs mélanges, et est plus avantageusement la polyvidone K30.

La proportion de liant est avantageusement comprise entre 1 et 10% du poids total de la composition, avantageusement égale à environ 2,5%.

La composition selon l'invention peut comprendre un agent désintégrant.

L'agent désintégrant peut avantageusement être choisi parmi la croscarmellose sodique, la carmellose sodique, la carmellose calcique, la cellulose, les dérivés de l'amidon, de préférence la carboxyméthylamidon, les amidons prégélatinisés, les amidons natifs, les dérivés de la polyvinylpyrrolidone, avantageusement la
5 crospovidone ou la copovidone, ainsi que leurs mélanges, et est avantageusement la crospovidone, la carboxyméthylamidon sodique ou lacroscarmellose sodique, et est plus avantageusement encore la croscarmellose sodique.

La proportion d'agent désintégrant est comprise entre 1 et 10% du poids total de la composition, avantageusement entre 2 et 8%, et est plus avantageusement égale à
10 environ 5%.

La composition selon l'invention peut comprendre un agent d'écoulement.

L'agent d'écoulement est avantageusement choisi parmi les silices colloïdales hydrophiles ou hydrophobes, hydratées ou anhydres, et est préférentiellement la silice colloïdale dihydratée hydrophile.

15 La proportion totale d'agent d'écoulement et/ou de lubrifiant est avantageusement comprise entre 0,2 et 5% du poids total de la composition, avantageusement égale à environ 0,75%.

Selon un mode avantageux de réalisation de l'invention, la composition comprend en poids :

- 20 - environ 56% de diluant, avantageusement environ 22% de cellulose microcristalline et environ 34% d'amidon de maïs prégélatinisé ou de phosphate dicalcique dihydraté ou de D-mannitol ;
- environ 2,5% de liant, avantageusement la polyvidone K30 ;
- environ 5% de désintégrant, avantageusement la croscarmellose sodique ;
- 25 - environ 0,25% d'agent d'écoulement, avantageusement la silice colloïdale dihydratée ;
- environ 0,5% de lubrifiant, avantageusement le stéarate de magnésium.

La composition selon l'invention peut se présenter sous forme de poudre ou de granule.

30 Alternativement, la composition selon l'invention peut être compactée en comprimé.

La composition selon l'invention sous forme de poudre ou de granule peut être répartie dans une gélule en polymère, de préférence choisi parmi la gélatine, l'hydroxypropylméthylcellulose et le pullulan.

La gélule peut également comprendre en plus un colorant, avantageusement
5 choisi parmi les pigments et les oxydes ainsi que leurs mélanges, plus avantageusement choisi parmi les oxydes de titane et les oxydes de fer et leurs mélanges.

La gélule comprend avantageusement de la gélatine, des oxydes de fer et du dioxyde de titane.

Un agent de pelliculage peut être déposé à la surface du comprimé.

10 L'agent de pelliculage est avantageusement choisi parmi les dérivés de la cellulose, avantageusement l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylcellulose, l'éthylcellulose, l'acétate de cellulose, la carmellose sodique, les dérivés acryliques, avantageusement le poly butyle méthacrylate, le poly 2-diméthyle aminoéthyle méthacrylate, le poly méthyle
15 méthacrylate, le poly éthyle acrylate, le chlorure de triméthyle aminoéthyle méthacrylate, l'alcool cétylique, le béhénate de glycérol, les cires, avantageusement la cire d'abeille, la cire de Carnauba, la gélatine, la gomme laque, l'huile de coco, l'huile de ricin hydrogénée, le polyalcool de vinyle, le polyvinylméthyléther, le polyacétate de vinyle ainsi que leurs mélanges.

20 La proportion d'agent de pelliculage est avantageusement comprise entre 0,1 et 20% du poids total du comprimé, avantageusement entre 0,5 et 10%.

La composition peut comprendre en plus au moins un adjuvant de pelliculage.

L'adjuvant de pelliculage est avantageusement choisi parmi les éthers de polyoxyéthylènes et d'alkyle, les plastifiants, avantageusement le triéthylcitrate, le
25 dibutylsébaçate, le dibutylphtalate, le mygliol, la triacétine, les agents de charge, avantageusement le talc, les silices, le dioxyde de titane, les colorants ainsi que leurs mélanges.

La proportion en adjuvant de pelliculage est comprise entre 0,01 et 5% du poids total du comprimé.

30 Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, la composition comprend en poids environ : 0,19 % de polyéthylène glycol, 0,81% de dioxyde de



titane, 0,01% du colorant jaune de quinoléine et 0,01% d'oxyde de fer rouge.

La composition selon l'invention comprend avantageusement en poids de 5 à 80%, avantageusement de 20 à 60% d'un sel hydrosoluble de vinorelbine.

Lorsque la composition selon l'invention est obtenue par granulation, elle
5 comprend avantageusement en poids de 30 à 50% d'un sel hydrosoluble de vinorelbine, plus avantageusement encore environ 35%.

Lorsque la composition selon l'invention est obtenue par mélange à sec, elle comprend avantageusement en poids de 35 à 55% d'un sel hydrosoluble de vinorelbine, plus avantageusement encore environ 50%.

10 Le sel hydrosoluble de vinorelbine est avantageusement le ditartrate de vinorelbine.

La composition selon l'invention peut avantageusement être stockée dans un conditionnement étanche afin d'accroître sa stabilité.

La composition selon l'invention, compactée en comprimés ou répartie dans une
15 gélule, peut ainsi être stockée dans un conditionnement étanche, de préférence dans un blister thermoformé revêtu d'un laminé ou co-laminé aluminisé étanche à l'air et à l'humidité, selon des techniques connues de l'homme du métier.

L'invention va maintenant être illustrée, de façon non limitative, par les exemples qui suivent.

20 Des comprimés et gélules selon l'invention ont été préparés. Leur stabilité, ainsi que leur vitesse de dissolution, ont été mesurées.

Exemple N°1 :

Un mélange concentré à 35% de ditartrate de vinorelbine a été préparé par
25 granulation humide, puis une phase externe (croscarmellose sodique, silice colloïdale dihydratée) a été ajoutée, avant une étape de lubrification et répartition en gélules. Les gélules obtenues sont dosées à 30 mg de vinorelbine base.

Le diluant majoritaire est l'amidon de maïs pré-gélatinisé.

1.1. Formules unitaire et centésimale des granules

Composants	Dosage à 30 mg base	
	Poids en mg	%

355923 vinorelbine trad en FR du PCT	12	
Ditartrate de vinorelbine	41,55	35,00
Amidon de maïs pré-gélatinisé	40,42	34,05
Cellulose microcristalline	26,94	22,70
Polyvidone K30	2,97	2,50
Croscarmellose sodique	5,94	5,00
Silice colloïdale dihydratée	0,30	0,25
Stéarate de magnésium	0,59	0,50
Total	118,71	100,000
Gélule de taille 3	1 gélule	/

1.2. Test de stabilité à 5°C en conditionnement étanche après 6 et 12 mois

Les compositions sous forme de gélules sont logées dans un conditionnement étanche (T0) et stockées à 5°C à un taux d'humidité extérieure de 20%. Puis, la teneur en impuretés (en % du poids total de la composition) est dosée au bout de 6 et 12 mois (T6 et T12 respectivement) et comparée à celle préalablement dosée à T0. La différence entre les pourcentages à T6 et T0 puis T12 et T0 indique l'évolution de la teneur en impuretés.

Elle est comparée à celle obtenue pour le ditartrate de vinorelbine lyophilisé stockée dans les mêmes conditions.

Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous. Ce mode opératoire a été mis en œuvre dans les exemples 2 à 5 suivants.

	Ditartrate de vinorelbine	Gélules
Evolution de la teneur en impuretés	T0 à T12 : +0,79	T0 à T6 : +0,5 T0 à T12 : +0,06

1.3. Test de dissolution à T0

La quantité de principe actif dissous est mesurée selon un protocole standard de la pharmacopée européenne, dans 1 litre de HCl 0,1N pour une gélule à 37°C sous une agitation de 75 tours par minute. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous. Ce mode opératoire a été mis en œuvre dans les exemples 2 à 5 suivants.

Temps (min)	0	5	10	15	30	45
Quantité de principe actif dissous (%)	0	86	94	94	95	95

Afin d'évaluer la biodisponibilité du ditartrate de vinorelbine dans les formes orales selon l'invention, la cinétique de dissolution d'une capsule molle de gélatine type Navelbine Oral® commerciale (WO 03/101383), contenant une solution de ditartrate de vinorelbine est reportée ci-dessous (conditions identiques, agitation à 50 tours / minute).

Temps (min)	0	5	10	15	30	45
Quantité de principe actif dissous (%)	0	6	90	95	96	98

Exemple N°2

Un mélange concentré à 35% de ditartrate de vinorelbine a été préparé par granulation humide puis une phase externe a été ajoutée (croscarmellose sodique, silice colloïdale dihydratée) avant une étape de lubrification et répartition en gélules. Les gélules obtenues sont dosées à 30 mg de vinorelbine base.

Le diluant majoritaire est le phosphate dicalcique dihydraté.

2.1. Formules unitaire et centésimale

Composants	Dosage à 30 mg base	
	Poids en mg	%
Ditartrate de vinorelbine	41,55	35,00
Phosphate dicalcique dihydraté	40,42	34,05
Cellulose microcristalline	26,94	22,70
Polyvidone K30	2,97	2,50
Croscarmellose sodique	5,94	5,00
Silice colloïdale dihydratée	0,30	0,25
Stéarate de magnésium	0,59	0,50

355923 vinorelbine trad en FR du PCT

14

Total	118,71	100,000
Gélule de taille 3	1 gélule	/

2.2. Test de stabilité à 5°C en conditionnement étanche après 6 et 12 mois

Evolution du total en impuretés
T0 à T6 : +0,18
T0 à T12 : +0,07

5

2.3. Test de dissolution à T0

Temps (min)	0	5	10	15	30	45
Quantité de principe actif dissous (%)	0	55	85	94	95	95

Exemple N°3

Un mélange concentré à 35% de ditartrate de vinorelbine a été préparé par granulation humide, puis une phase externe a été ajoutée (croscarmellose sodique, silice colloïdale dihydratée), avant une étape de lubrification et répartition en gélules. Les gélules obtenues sont dosées à 30 mg de vinorelbine base.

Le diluant majoritaire est le D-Mannitol.

15 **3.1. Formules unitaire et centésimale**

Composants	Dosage à 30 mg base	
	Poids en mg	%
Ditartrate de vinorelbine	41,55	35,00
D-Mannitol	40,42	34,05
Cellulose microcristalline	26,94	22,70
Polyvidone K30	2,97	2,50
Croscarmellose sodique	5,94	5,00

355923 vinorelbine trad en FR du PCT	15	
Silice colloïdale dihydratée	0,30	0,25
Stéarate de magnésium	0,59	0,50
Total	118,71	100,000
Gélule de taille 3	1 gélule	/

3.2. Test de stabilité à 5°C en conditionnement étanche après 6 et 12 mois

Evolution du total en impuretés
T0 à T6 : +0,25
T0 à T12 : +0,12

5 **3.3. Test de dissolution à T0**

Temps (min)	0	5	10	15	30	45
Quantité de principe actif dissous (%)	0	84	94	94	95	95

Exemple N°4

Un mélange concentré à 35% de ditartrate de vinorelbine a été préparé par mélange à sec, avant une étape de lubrification et répartition en gélules. Les gélules obtenues sont dosées à 30 mg de vinorelbine base.

Le diluant majoritaire est l'amidon de maïs pré-gélatinisé.

4.1. Formules unitaire et centésimale

Composants	Dosage à 30 mg base	
	Poids en mg	%
Ditartrate de vinorelbine	41,55	35,00
Amidon de maïs pré-gélatinisé	40,42	34,05
Cellulose microcristalline	26,94	22,70
Polyvidone K30	2,97	2,50
Croscarmellose sodique	5,94	5,00
Silice colloïdale dihydratée	0,30	0,25

355923 vinorelbine trad en FR du PCT	16	
Stéarate de magnésium	0,59	0,50
Total	118,71	100,000
Gélule de taille 3	1 gélule	/

4.2. Tests de stabilité à 5°C en conditionnement étanche après 6 et 12 mois

Evolution du total en impuretés
T0 à T6 : +0,08
T0 à T12 : +0,12

5

4.3. Test de dissolution à T0

Temps (min)	0	5	10	15	30	45
Quantité de principe actif dissous (%)	0	77	100	100	100	100

Exemple N°5

10 Un mélange concentré à 35% de ditartrate de vinorelbine a été préparé par granulation humide, puis une phase externe (croscarmellose sodique, silice colloïdale dihydratée) a été ajoutée, avant une étape de lubrification et compression en comprimé. Les comprimés obtenus sont dosés à 30 mg de vinorelbine base.

Le diluant majoritaire est l'amidon de maïs pré-gélatinisé.

15

5.1. Formules unitaire et centésimale

Composants	Dosage à 30 mg base	
	Poids en mg	%
Ditartrate de vinorelbine	41,55	35,00
Amidon de maïs pré-gélatinisé	40,42	34,05
Cellulose microcristalline	26,94	22,70
Polyvidone K30	2,97	2,50
Croscarmellose sodique	5,94	5,00

Silice colloïdale dihydratée	0,30	0,25
Stéarate de magnésium	0,59	0,50
Total	118,71	100,000

Les expériences ci-dessus démontrent que les compositions selon l'invention sont stables à 5°C en conditionnement étanche pendant une durée minimale de 12 mois. On peut donc raisonnablement envisager une péremption de 24 mois à 5°C pour ces compositions.

Ces expériences démontrent que les compositions selon l'invention permettent de libérer *in vitro* plus de 80% de leur principe actif en moins de 30 minutes.

Les résultats des expériences de dissolution des compositions selon l'invention, ont montré qu'après 30 minutes la quantité de ditartrate de vinorelbine dissous est identique à celle observée dans le cas d'une capsule molle de Navelbine Oral® commerciale (décrite dans WO 03/101383). On peut donc s'attendre à observer la même biodisponibilité du ditartrate de vinorelbine après 30 minutes pour ces deux formes pharmaceutiques.

Exemple N°6

Un mélange concentré à 35% de ditartrate de vinorelbine a été préparé par mélange à sec, avant une étape de lubrification et répartition en gélules.

Le ditartrate de vinorelbine est incorporé aux diluants (amidon de maïs pré-gélatinisé et cellulose microcristalline), au désintégrant (croscarmellose sodique) et à l'agent d'écoulement (silice colloïdale dihydratée) dans un mélangeur et préférentiellement un mélangeur à retournement. Le diluant majoritaire est l'amidon de maïs pré-gélatinisé. Le mélange est effectué pendant une durée permettant d'obtenir un mélange homogène des différents composants, cette durée est préférentiellement de 10 minutes. L'étape de mélange est suivie d'une étape de lubrification réalisée à l'aide du même mélangeur avec comme lubrifiant le stéarate de magnésium. La durée de cette étape destinée à obtenir une lubrification optimale du mélange est préférentiellement de 5 minutes. L'étape de lubrification est suivie de la répartition du mélange en gélules. Les gélules obtenues sont dosées à 30 mg de vinorelbine base.

6.1. Formules unitaire et centésimale

Composants	Dosage à 30 mg base	
	Poids en mg	%
Ditartrate de vinorelbine	41,55	35,00
Amidon de maïs pré-gélatinisé	43,39	36,55
Cellulose microcristalline	26,94	22,70
Croscarmellose sodique	5,94	5,00
Silice colloïdale dihydratée	0,30	0,25
Stéarate de magnésium	0,59	0,50
Total	118,71	100,000
Gélule de taille 3	1 gélule	/

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique stable comprenant un sel hydrosoluble de vinorelbine et au moins un diluant et un lubrifiant, caractérisée en ce qu'elle se présente
5 sous forme solide destinée à l'administration orale.
2. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que le diluant est choisi parmi les sucres, de préférence le saccharose, le fructose, le glucose, les polyols, de préférence le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le maltitol, le lactitol, les
10 polysaccharides de préférence l'amidon natif ou pré-gélatinisé, les maltodextrines, les cyclodextrines, les composés minéraux, de préférence le phosphate dicalcique ou tricalcique dihydraté ou anhydre, les dérivés de la cellulose, de préférence la cellulose microcristalline, les lactoses monohydratés ou anhydres, ainsi que leurs mélanges, et est plus préférentiellement choisi parmi le phosphate dicalcique dihydraté, le mannitol,
15 l'amidon de maïs pré-gélatinisé, la cellulose microcristalline et leurs mélanges.
3. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le lubrifiant est choisi parmi les sels d'acides gras, de préférence le stéarate de magnésium, le stéarate d'aluminium, le stéarate de calcium, le stéarate de sodium, le
20 stéarate de sorbitane, le stéarate de zinc, les esters d'acide gras, de préférence le béhénate de glycérol, le monostéarate de glycérol, le palmitostéarate de glycérol, l'acide stéarique, l'alcool stéarylique, les huiles de ricin hydrogénées ou non, les huiles végétales hydrogénées, l'huile de maïs, le benzoate de sodium, le talc, le stéaryl-fumarate de sodium, les triglycérides d'acides gras, le polyéthylène glycol et ses dérivés
25 ainsi que leurs mélanges, et est préférentiellement le stéarate de magnésium.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le diluant consiste en un mélange de cellulose microcristalline et d'un constituant choisi parmi le D-mannitol, l'amidon de maïs et le phosphate dicalcique
30 dihydraté.



5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la proportion de diluant est comprise entre 20 et 80% du poids total de la composition, préférentiellement comprise entre 30 et 60%, plus préférentiellement égale à environ 56%.

5

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la proportion de lubrifiant est comprise entre 0,5 et 10% du poids total de la composition, de préférence entre 1 et 5%, et plus préférentiellement encore égale à environ 0,5%.

10

7. Composition selon l'une quelconque des revendication précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en plus au moins un liant.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le liant peut être choisi parmi les dérivés cellulosiques, de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, la méthylcellulose, la cellulose, parmi la polyvinylpyrrolidone, les gommes, avantageusement la gomme guar, la gomme adragante, la gomme arabique, la gomme xanthane, les sucres, de le saccharose ou le glucose, la gélatine, les polyéthylènes glycol, ou un copolymère de vinylpyrrolidone et de vinylacétate, ainsi que leurs mélanges, et est plus préférentiellement la polyvidone K30.

20

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8, caractérisée en ce que la proportion de liant est comprise entre 1 et 10% du poids total de la composition, de préférence égale à environ 2,5%.

25

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en plus un agent désintégrant.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'agent désintégrant peut être choisi de préférence parmi la croscarmellose sodique, la

30



carmellose sodique, la carmellose calcique, la cellulose, les dérivés de l'amidon, de préférence la carboxyméthylamidon, les amidons pré-gélatinisés, les amidons natifs, les dérivés de la polyvinylpyrrolidone, de préférence la crospovidone ou la copovidone, ainsi que leurs mélanges, et est de préférence la crospovidone, la carboxyméthylamidon sodique ou lacroscarmellose sodique, et est plus préférentiellement encore la croscarmellose sodique.

12. Composition selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce que la proportion d'agent désintégrant est comprise entre 1 et 10% du poids total de la composition, de préférence entre 2 et 8%, et est plus préférentiellement égale à environ 5%.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent d'écoulement.

15

14. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'agent d'écoulement est choisi parmi les silices colloïdales hydrophiles ou hydrophobes, hydratées ou anhydres, et est préférentiellement la silice colloïdale dihydratée hydrophile.

20

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 13 ou 14, caractérisée en ce que la proportion totale d'agent d'écoulement et/ou de lubrifiant est comprise entre 0,2 et 5% du poids total de la composition, de préférence égale à environ 0,75%.

16. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle comprend en poids :

- environ 56% de diluant, avantageusement environ 22% de cellulose microcristalline et environ 34% d'amidon de maïs pré-gélatinisé ou de phosphate dicalcique dihydraté ou de D-mannitol ;
- environ 2,5% de liant, avantageusement la polyvidone K30 ;
- environ 5% de désintégrant, avantageusement la croscarmellose sodique ;



- environ 0,25% d'agent d'écoulement, avantageusement la silice colloïdale dihydratée ;
- environ 0,5% de lubrifiant, avantageusement le stéarate de magnésium.

5 17. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de poudre ou de granule.

18. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est compactée en comprimé.

10

19. Composition selon l'une quelconque des revendication 17, caractérisée en ce qu'elle est répartie dans une gélule en polymère, de préférence choisi parmi la gélatine, l'hydroxypropylméthylcellulose et le pullulan.

15 20. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle comprend en poids de 5 à 80% d'un sel hydrosoluble de vinorelbine, de préférence de 20 à 60%, plus préférentiellement de 30 à 50%, plus préférentiellement encore environ 35%.

20 21. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel hydrosoluble de vinorelbine est le ditartrate de vinorelbine.

