

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 31671 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/337**

(43) Date de publication :  
**01.09.2010**

---

(21) N° Dépôt :  
**32495**

(22) Date de Dépôt :  
**07.01.2010**

(30) Données de Priorité :  
**08.06.2007 FR 0704095**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/FR2008/000766 06.06.2008**

(71) Demandeur(s) :  
**AVENTIS PHARMA S.A, 20 AVENUE RAYMOND ARON F-92160 ANTONY (FR)**

(72) Inventeur(s) :  
**AUTHELIN, Jean-René ; DIDIER, Eric ; FOUQUE, Elie ; NAKACH, Mostafa**

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

---

(54) Titre : **DISSOLUTION DIRECTE DU DOCETAXEL DANS UN SOLVANT DANS LE POLY SORBATE 80**

(57) Abrégé : **ELLE CONCERNE LA SOLUBILISATION DU DOCÉTAXEL DANS UN SOLVANT ORGANIQUE, SON MÉLANGE AVEC LE POLYSORBATE 80 ET L'ÉVAPORATION DU SOLVANT.**

RESUME

Elle concerne la solubilisation du docétaxel dans un solvant organique, son mélange avec le polysorbate 80 et l'évaporation du solvant.

**DISSOLUTION DIRECTE DU DOCETAXEL DANS UN****SOLVANT DANS LE POLYSORBATE 80**

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation d'une solution du docétaxel dans le polysorbate 80.

Elle concerne, selon un premier moyen de mettre en œuvre l'invention, plus particulièrement la solubilisation du docétaxel dans un solvant organique, son mélange avec le polysorbate 80 et l'évaporation du solvant.

La solubilisation du docétaxel directe dans le polysorbate même si elle est possible est une étape difficile. Elle exige des systèmes d'agitation extrêmement performants ou une augmentation de la température nuisible au principe actif. Jusqu'à ce jour les solutions de docétaxel dans le polysorbate 80 ont été réalisées par un procédé en trois étapes, la première constituant la dissolution du docétaxel dans l'éthanol, suivie du mélange avec le polysorbate puis enfin de l'évaporation de l'éthanol.

Il est apparu que l'éthanol utilisé dans la formulation finale de la composition commerciale contenant le docetaxel n'était pas le seul solvant utilisable dans le cadre de la présente invention. Ainsi de nombreux solvants capables de solubiliser le docetaxel et miscible en toutes proportions avec le polysorbate sont utilisables. On peut ainsi utiliser les solvants présentant un point d'ébullition compris entre 40 et 153°C à la pression atmosphérique parmi ces solvants on peut citer les chloroalkanes et notamment le dichlorométhane, le chloroforme, les amides tels que le diméthylformamide, le diméthylacétamide, les esters tels

que l'acétate d'éthyle, les cétones telles que l'acétone, la méthylisobutylcétone, les nitriles tels que l'acétonitrile. Les solvants préférés sont choisis parmi l'acétone, l'acétonitrile, le chlorure de méthylène, le  
5 diméthylformamide. Le docétaxel utilisé comme matière première dans le cadre de la présente invention peut être un docétaxel amorphe ou un docétaxel cristallisé sous une forme quelconque tel qu'un acétonate, un alcoolate, un hydrate ou un cristal avec l'acétonitrile.

10 Le procédé selon l'invention n'est pas limité à la dissolution de docetaxel sous forme solide dans un solvant suivi de l'addition de polysorbate et distillation du solvant mais peut aussi consister à utiliser la solution de docétaxel obtenue à la sortie  
15 d'une colonne de purification. Cette solution peut être une solution de docétaxel dans un solvant unique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétone, le chlorure de méthylène, ou le tétrahydrofurane, mais peut aussi être une solution dans un mélange des solvants précédemment cités. Cette  
20 colonne est généralement constituée d'une colonne de silice mais tout autre matériau permettant la purification est utilisable. Nous préférons dans le cadre de la présente invention utiliser une silice et notamment une silice vendue sous la marque Lichrospher. On utilise  
25 de façon tout à fait préférentielle une silice Lichrospher présentant un diamètre de particules de 12µm.

La solution de docétaxel à purifier est de préférence une solution de docétaxel dans l'acétate d'éthyle ou dans un mélange d'acécate d'éthyle avec un  
30 hydrocarbure tel que le cyclohexane, les hexanes ou le toluène. La solution issu de la colonne de purification, si le docétaxel contenu a la pureté requise, pourra être mélangée directement avec le polysorbate puis le(s) solvant(s) évaporé(s) sans étape intermédiaire de

crystallisation de docétaxel sous une forme solvate quelconque. Cela présente un avantage considérable du point de vue économique.

La présente invention sera plus complètement  
5 décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

**EXEMPLE 1 (FTA 152)**

On dissout 4,3320 g de docetaxel trihydrate dans 37,9g d'éthanol absolu, on ajoute 108,0g de polysorbate 80 au  
10 goutte à goutte, une mousse importante apparaît. On distille sous une pression de 50 mbars avec une température de bain de 40°C. Après 4 heures et 10 minutes de distillation on obtient 33,9 g de distillat et 167,8 g (à vérifier) de soluté de docétaxel dans le polysorbate  
15 contenant moins de 0.01% d'éthanol et 0.28% d'impuretés.

**EXEMPLE 2 (FTA 153)**

On dissout 4,2017 g de docetaxel sous forme de solvate acetonitrile dans 533ml d'acétonitrile (419,2g), on  
ajoute 108,0ml de polysorbate 80 au goutte à goutte. On  
20 distille sous une pression moyenne de 55mPa avec une température de bain de 40°C. Après 6 heures 25 minutes de distillation on obtient 99,2 g de soluté de docétaxel dans le polysorbate contenant 0.06% d'acétonitrile et 0.41% d'impuretés.

25 Le solvat acétonitrile est préparé de la façon suivante :  
Le procédé consiste en la déprotection (détrocage) du docetaxel diprotégé en position 7 et 10 pour donner du docétaxel qui est isolé par cristallisation dans un mélange toluène / acétonitrile.

30 Dans un réacteur d'1L, on charge : 900mL d'acétate d'éthyle, 7,8mg de 4-méthoxyphénol et 78g de docétaxel di

- protégé par un groupe trichloroéthoxycarbonyle. Le milieu réactionnel est mis sous agitation puis on distille sous pression réduite 120mL d'acétate d'éthyle. De retour à 23°C, on charge 37g de zinc. On coule alors 74g d'acide acétique en maintenant la température à 25±2°C. Cette coulée dure 1h15. On maintient l'agitation pendant 1h15, temps au bout duquel la réaction est complète.
- 5 On filtre le milieu réactionnel sous azote (gâteau de zinc) et on lave le gâteau trois fois par de l'acétate d'éthyle. On rassemble les jus mères et les jus de lavages puis on les lave à l'eau puis avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On charge sur la phase organique une solution de 7,2mg de 4-méthoxyphénol dans 2mL d'acétate d'éthyle, puis on lave à l'eau.
- 10 On effectue ensuite un changement de solvant vers l'acétonitrile. En fin de changement de solvant, la température est ramenée à 25°C puis on coule en 2h 113mL de toluène. On maintient l'agitation à cette température pendant la nuit puis on refroidit le milieu réaction à 0°C en 3h. On filtre la bouillie obtenue à 0°C. Le gâteau est rincé par du toluène froid.
- 20 Le gâteau ainsi obtenu est séché à l'étuve à poids constant (27h).  
On obtient ainsi 51,7g d'une poudre blanche.

| Déterminations       | Essai |
|----------------------|-------|
| RR dosé %            | 87,8  |
| eau %                | 0,6   |
| acétonitrile         | 4,7   |
| acétate d'éthyle     | 0,2   |
| Somme des solvants   | 5,5   |
| Titre sur tel quel % | 95,2  |
| Titre sur sec %      | 100,8 |

|                      |      |
|----------------------|------|
| Somme des impuretés% | 0,73 |
|----------------------|------|

**EXEMPLE 3 (FTA 154)**

On dissout 4,3324 g de docetaxel sous forme de trihydrate dans 85 g de diméthylformamide (), on ajoute 108,0g de polysorbate 80 au goutte à goutte. On distille sous une pression /de 48 mPa avec une température de bain de 67°C. Après 6 heures 15 minutes de distillation on obtient 106,1 g de (à vérifier) de soluté de docétaxel dans le polysorbate contenant 0.01% de diméthylformamide et 0.43% d'impuretés.

**EXEMPLE 4 (FTA 155)**

On dissout 4,1792 g de docetaxel sous forme d'acétonate dans 21ml d'acétone, on ajoute 108,0 g de polysorbate 80 au goutte à goutte. On distille sous une pression de 46mbars avec une température de bain de 38°C. Après 4 heures 45 minutes de distillation on obtient 99,7 g de soluté de docétaxel dans le polysorbate contenant 0.01% d'acétone et 0.34% d'impuretés.

**EXEMPLE 5 (FTA 156)**

On dissout 4,33 g de docetaxel trihydrate dans 165,4 g de dichlorométhane, on ajoute 108,0 g de polysorbate 80 au goutte à goutte. On distille sous une pression de 84mbars avec une température de bain de 38°C. Après 5 heures 5 minutes de distillation on obtient 101,2 g de soluté de docétaxel dans le polysorbate contenant 0.11% de dichlorométhane et 0.35% d'impuretés.

**EXEMPLE 6 (FTA 151)**

On mélange 148,1 g de docétaxel issu de la purification sur colonne de silice et dissout dans de l'acétate d'éthyle à une concentration de 2,7 % en poids/poids, on

ajoute 108,2 g de polysorbate 80 au goutte à goutte. On distille sous une pression de 55mbars avec une température de bain de 40°C. Après 3 heures 15 minutes de distillation on obtient 95,1 g de soluté de docétaxel dans le polysorbate contenant 0.01% de dichlorométhane en poids et 0.64% d'impuretés.





REVENDICATIONS

- 1/ Procédé de préparation de solution de docétaxel dans le polysorbate 80 caractérisé en ce que l'on dissout le
- 5 docétaxel dans un solvant organique ayant un point d'ébullition compris entre 40 et 153°C à l'exclusion de l'éthanol, on mélange la solution obtenue avec le polysorbate 80 et on évapore sous pression réduite le solvant de dissolution.
- 10 2/ Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le docétaxel est sous forme cristalline.
- 3/ Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que le docetaxel est sous forme de trihydrate, d'acétonate ou de solvate d'acétonitrile.
- 15 4/ Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le solvant de dissolution est choisi parmi l'acétone, l'acétonitrile, le chlorure de méthylène ou le DMF.