

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 31880 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/19; A61K 31/433**
- (43) Date de publication : **01.12.2010**

-
- (21) N° Dépôt : **32616**
- (22) Date de Dépôt : **11.02.2010**
- (30) Données de Priorité : **12.07.2007 US 60/949,268**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2008/069301 07.07.2008**
- (71) Demandeur(s) :
• **ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285 (US)**
• **KYOWA HAKKO KOGYO CO.,LTD, 1-6-1 Ohtemachi, Chiyoda-Ku Tokyo 100-8185 (JP)**
- (72) Inventeur(s) :
KUSANO, Hiroko ; MISHRA, Dinesh, Shyamdeo ; TASHIRO, Yoshikazu ; WATANABE, Yosuke ; ZHUANG, Hong
- (74) Mandataire :
MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES

(54) Titre : **FORMULATIONS STABLES D'UN DERIVE THIADIAZOLE**

- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DES PARAMÈTRES DE FORMULATION ET DES CONDITIONS DE FABRICATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES STABLES COMPRENANT DU N-{4-(2,2-DIMÉTHYL-PROPIONYL)- (5R)-5- [(2-ÉTHYLAMINO-ÉTHANESULFONYLAMINO) -MÉTHYL]-5-PHÉNYL-4,5-DIHYDRO-[1,3,4]THIADIAZOL-2-YL}-2,2-DIMÉTHYL- PROPIONAMIDE QUI RÉDUISENT AU MINIMUM LA CONVERSION CHIRALE INDÉSIRABLE VERS LA FORME ÉNANTIOMÈRE S MOINS ACTIVE.

ABREGE

La présente invention concerne des paramètres de formulation et des conditions de fabrication de compositions pharmaceutiques stables comprenant du N-{4-(2,2-
5 diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-
4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide qui réduisent au minimum la conversion chirale indésirable vers la forme énantiomère S moins active.

FORMULATIONS STABLES D'UN DERIVE THIADIAZOLE

La présente invention propose des paramètres de formulation et des conditions de fabrication pour des compositions pharmaceutiques stables
5 comprenant un dérivé thiadiazole. En particulier, la présente invention propose des compositions pharmaceutiques stables au plan chiral comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5*R*)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide. Des conditions de fabrication stables pour ce composé et les intermédiaires sont également
10 proposées.

Contexte de l'invention

Le composé *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide a été d'abord décrit dans la publication internationale PCT
15 numéro WO 03/051854. Une formulation contenant le composé *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide est décrite dans la publication internationale PCT numéro WO 2004/092147. Une formulation contenant le composé
20 *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5*R*)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide est décrite dans la publication internationale PCT numéro WO 2006/101102. Ce composé est utile, par exemple, pour le traitement thérapeutique d'une tumeur maligne humaine.

Des formulations stables du composé *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5*R*)-5-
25 [(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide qui réduisent au minimum la conversion chirale en la forme énantiomérique *S* moins active sont souhaitées pour une fabrication reproductible et efficace et une préparation à l'échelle commerciale, un stockage à long terme d'une forme lyophilisée, et une stabilité
30 lorsque la forme lyophilisée est reconstituée et délivrée à un patient.

Etonnamment, des paramètres de formulation et des conditions de fabrication ont été découverts qui fournissent des compositions pharmaceutiques stables comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5*R*)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide qui réduisent au minimum la conversion chirale indésirable en la forme énantiomérique *S* moins active.

Résumé de l'invention

La présente invention propose une composition pharmaceutique comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5*R*)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, et un support, un diluant, ou un excipient pharmaceutiquement acceptable en solution dans laquelle le pH de ladite composition est inférieur à 6,4 et supérieur à 2,0, inférieur à 6,2 et supérieur à 2,0, inférieur à 5,4 et supérieur à 2,0, ou inférieur à 4,2 et supérieur à 2,0.

La présente invention propose en outre une composition pharmaceutique lyophilisée comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5*R*)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, et un support, un diluant, ou un excipient pharmaceutiquement acceptable dans laquelle le pH de ladite composition lorsqu'elle est diluée avec un diluant aqueux est inférieur à 6,4 et supérieur à 2,0, inférieur à 6,2 et supérieur à 2,0, inférieur à 5,4 et supérieur à 2,0, ou inférieur à 4,2 et supérieur à 2,0.

La présente invention propose également une composition pharmaceutique lyophilisée comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5*R*)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, et un support, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable dans laquelle le pH de ladite composition est inférieur à 6,4 et supérieur à 2,0, inférieur à 6,2 et supérieur à 2,0, inférieur à 5,4 et supérieur à 2,0, ou inférieur à 4,2 et supérieur à 2,0.

La présente invention propose une composition pharmaceutique comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, et un support, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable en solution dans laquelle le pH de ladite composition est inférieur à 6,2 et supérieur à 2,0, inférieur à 5,4 et supérieur à 2,0, ou inférieur à 4,2 et supérieur à 2,0 et la température de ladite composition est inférieure à 40°C et supérieure à 25°C.

La présente invention propose également une composition pharmaceutique comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, et un support, un diluant, ou un excipient pharmaceutiquement acceptable en solution dans laquelle le pH de ladite composition est inférieur à 8,4 et supérieur à 2,0 et la température de ladite composition est inférieure à 25°C et supérieure à 5°C ou égale à 5°C.

La présente invention propose en outre une composition pharmaceutique lyophilisée comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, et un support, un diluant, ou un excipient pharmaceutiquement acceptable dans laquelle le pH de ladite composition lorsqu'elle est diluée avec un diluant aqueux est inférieur à 6,2 et supérieur à 2,0, inférieur à 5,4 et supérieur à 2,0, ou inférieur à 4,2 et supérieur à 2,0 et la température de ladite composition est inférieure à 40°C et supérieure à 25°C.

Description détaillée de l'invention

La présente invention propose une composition pharmaceutique stable au plan chiral comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, et un support, un diluant, ou un excipient pharmaceutiquement acceptable qui présente une conversion réduite ou nulle en

la forme énantiomérique S. Les compositions pharmaceutiques pour la présente invention incluent les formes lyophilisées aussi bien que les formes solutions. Les exemples de formes solutions incluent une forme solution prête pour une lyophilisation et une forme solution reconstituée après lyophilisation et prête pour
5 l'administration à un patient ;

Un « support, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable » utilisé ici est un milieu généralement accepté dans la technique pour la délivrance des agents biologiquement actifs à des patients. Ces supports, diluants ou excipients sont généralement formulés selon un certain nombre de facteurs bien dans la
10 portée des personnes de compétence ordinaire dans la technique à déterminer. Le spécialiste de la technique de préparation des formulations peut aisément choisir les procédés corrects pour préparer les compositions pharmaceutiques fournies dans la présente invention. Voir, par exemple, Remington : The Science and Practice of Pharmacy (A Gennaro, *et al.*, 19^e édition, Mack Publishing Co., 1995).

15 Tel qu'utilisé ici, le terme « patient » fait référence à un mammifère qui est affligé, par exemple, d'une tumeur maligne. Le patient préféré entre tous est un humain.

Tel qu'utilisé ici, le terme « stable » fait référence à une formulation pharmaceutique contenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-
20 éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide qui présente une conversion réduite ou nulle en la forme énantiomérique S et répond aux spécifications réglementaires de durée de vie, définies, pour ce composé en tant que produit commercialisé.

Les composés selon la présente invention peuvent être administrés par voie
25 systémique, telle que la voie intraveineuse.

Afin d'améliorer la stabilité chirale du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-
[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, les compositions
pharmaceutiques préférées utilisent des paramètres de formulation particuliers,
30 incluant des conditions de pH et/ou de température particulières. De préférence,

un mode de réalisation selon la présente invention utilise une gamme de pH de moins d'environ 6,4 à plus d'environ 2,0. Plus préférablement, la gamme de pH est de moins d'environ 6,2 à plus d'environ 2,0. Même plus préférablement, la gamme de pH est de moins d'environ 5,4 à plus d'environ 2,0. Encore plus préférablement, la gamme de pH est de moins d'environ 4,2 à plus d'environ 2,0. Divers tampons et/ou sels sont disponibles pour maintenir ou contrôler la gamme de pH. Ces tampons et/ou sels sont de préférence un tartrate, un phosphate, un citrate, un mésylate, un sulfate de sodium, un chlorure de sodium, et analogue. Un tel tampon et/ou sel préférable est un phosphate. Plus préférablement, les tampons et/ou sels sont un phosphate de sodium, un tartrate, et un citrate. Encore plus préférablement, le tampon et/ou le sel est le phosphate de sodium. Encore plus préférablement, le tampon et/ou le sel est un tartrate. Lorsqu'on utilise ces gammes de pH, ces tampons, et/ou ces sels, la température est de préférence inférieure à 40°C et supérieure à 25°C.

De préférence, lorsque la gamme de pH pour une composition pharmaceutique selon la présente invention est de moins d'environ 8,4 à plus d'environ 2,0, la température est de moins d'environ 25°C à plus d'environ 5°C. Plus préférablement, la température d'une composition pharmaceutique avec une gamme de pH de moins d'environ 8,4 à plus d'environ 2,0 est d'environ 5°C.

Les compositions pharmaceutiques qui sont en solution avant lyophilisation, lyophilisées, et/ou diluées avec un diluant aqueux après lyophilisation, contenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, ne contiennent de préférence pas plus de 2,0 % d'énantiomère S moins actif. Plus préférablement, la composition pharmaceutique ne contient pas plus de 1,5 % d'énantiomère S. Même plus préférablement, la composition pharmaceutique ne contient pas plus de 1,0 % d'énantiomère S. Toujours plus préférablement, la composition pharmaceutique ne contient pas plus de 0,5 % d'énantiomère S. Même toujours plus préférablement, la composition pharmaceutique ne contient

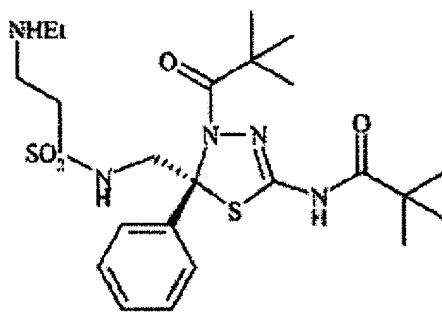
pas plus de 0,3 % d'énantiomère S. De manière préférable entre toutes, la composition pharmaceutique ne contient pas plus de 0,2 % d'énantiomère S.

Exemple de formulation

5 L'exemple de formulation suivant est illustratif et n'est pas prévu pour limiter la portée de la présente invention.

Dans un flacon, combiner 10 mg de *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-
[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, 6,0 mg d'acide tartrique, et
10 30 mg de mannitol. En utilisant de l'eau pour injection, q.s.p. 5,0 ml. Lyophiliser la formulation. Lorsqu'on est prêt pour l'utilisation, reconstituer le contenu du flacon avec 50 ml d'eau pour injection. Pour cette formulation, la concentration en *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide est de
15 2 mg/ml. Le pH de la formulation est d'environ 3,0 avant la lyophilisation et d'environ 3,1 à 3,2 après la reconstitution.

Composition pharmaceutique et études de fabrication



20 On isole le *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, par exemple, comme proposé dans la publication internationale PCT numéro WO 2006/101102 ou en utilisant un dosage par CLHP chirale noté *infra*.

On évalue la stabilité du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide (le composé) à 0,1 mg/ml dans divers tampons ajustés de pH 2 à 8 avec divers agents d'ajustement de pH (par exemple de l'HCl 0,1 et 1 N ; de la NaOH 0,1, 1, et 5 N) et dans différentes conditions de stockage (par exemple 5°C, 25°C, et 40°C à 75 % d'humidité relative). Ci-dessous, la température de 40°C dans une condition de stockage de 75 % d'humidité relative sera mentionnée par 40°C. Ces tampons incluent 10 mM et 50 mM de tartrate (40°C), 10 mM de phosphate (25 et 40°C), 50 mM de phosphate (40°C), et 10 mM de citrate (25 et 40°C). Des études de stabilité en solution supplémentaires incluent 10 mM de citrate (pH 8 ; 5°C, 25°C, et 40°C) et 10 mM de NaCl, 10 mM de sulfate de sodium, 10 mM de mésylate, 10 mM de tartrate, 10 mM de phosphate, et 10 mM de citrate (pH 8, 40°C). Les études de stabilité à l'état lyophilisé du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesufonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide impliquent des solutions contenant 10 mM de tampon tartrate à pH 3 que l'on a lyophilisées et soumises à un stockage à 5°C, 25°C, et 40°C pendant 1, 3, et 6 mois. Enfin, on évalue la stabilité énantiomérique du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesufonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide lorsqu'il est dissous dans divers solvants organiques et mélanges aqueux/solvants, incluant le méthanol, l'éthanol, l'acétonitrile, l'acétone, l'acétate d'éthyle, et l'éthanol à 50 %/eau à 50 % (tous à 25°C et 40°C) et dans du 1-octanol (25°C).

On mesure la stabilité achirale du composé en utilisant des dosages par CLHP en phase inverse standard. Les conditions opératoires analytiques pour les analyses de stabilité achirale sont comme suit : Colonne : colonne Waters XTerra C18, 150 x 4,6 mm, 3,5 microns ; Détecteur : UV, 290 nm ; Débit : 0,75 ml/min. ; Injection : 10 µl ; Température de la colonne : 50°C ; Phase mobile : 50 % d'eau avec 0,1 % de TFA/50 % d'acétonitrile avec 0,1 % de TFA.

On mesure la stabilité énantiomérique avec un dosage par CLHP chirale en employant des conditions de séparation ionique polaire. Ces conditions incluent Colonne : Chirobiotic T, 150 x 4,6 mm ; Détecteur : UV, 290 nm ; Débit : 0,225 à 0,35 ml/min, ajuster pour optimiser la séparation chirale ; Injection : 2 µl à 10 µl ;
5 Température de la colonne : 45°C ; Phase mobile : 0,01 % de TEA, 1,0 % d'HOAc, 1,0 % d'eau (eau désionisée) dans du méthanol. L'énantiosélectivité est très sensible à la composition de la phase mobile, en particulier au rapport acide:base. Pour cette raison, on mesure les additifs TEA et HOAc avec précision et puis on les délivre à l'aide d'une pipette dans la phase mobile tout en agitant.

10 Dans les tampons tartrate 10 mM et 50 mM, on n'observe aucune conversion chirale du composé à pH 4,1, 3,1, et 2,1 pendant au moins 96 heures à 40°C et à pH 3,9, 2,9, et 2,0 pendant au moins 120 heures à 40°C, respectivement. En outre, pour cette étude dans du tampon tartrate 10 mM, 97,5 % du composé reste après pH 6,2 à 96 heures à 40°C et 60,3 % du composé reste
15 après pH 8,7 à 96 heures à 40°C.

Dans le tampon phosphate de sodium 10 mM, on n'observe aucune conversion chirale du composé à pH 5,4, 3,4, et 2,3 pendant au moins 120 heures à 40°C et à pH 5,4, 3,4, et 2,3 pendant au moins 120 heures à 25°C. Dans le tampon phosphate 50 mM, on n'observe aucune conversion chirale du composé à
20 pH 5,0, 3,3, et 2,2 pendant au moins 96 heures à 40°C.

Dans le tampon citrate 10 mM, on n'observe aucune conversion chirale du composé à pH 4,2, 3,3, et 2,1 pendant au moins 96 heures à 40°C et pendant au moins 120 heures à 25°C. Dans le tampon citrate à pH 6,2, 98,2 % du composé reste après 96 heures à 40°C et 99,9 % du composé reste après 120 heures à
25 25°C.

Dans le tampon citrate 10 mM à pH 8,4, 95,8 % du composé reste après 24 heures à 25°C et 99,3 % du composé reste après 120 heures à 5°C.

Pour les formulations lyophilisées à pH 3,0, on n'observe aucune conversion chirale du composé à 1, 3, et 6 mois pour des conditions de stockage à
30 5°C, 25°C, ou 40°C.

En général, le N-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide est moins stable et, ainsi, se convertit plus facilement en forme énantiomérique S dans l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, et l'éthanol à 5 50 %/eau à 50 % que dans les autres solvants qui sont testés.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-
5 [1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, un tampon et/ou un sel, et un support, un diluant, ou un excipient pharmaceutiquement acceptable en solution dans laquelle le pH de ladite composition est inférieur à 6,4 et supérieur à 2,0 et ne contient pas plus de 2,5 % de *N*{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5S)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-
10 diméthyl-propionamide.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le pH de ladite composition est inférieur à 6,2 et supérieur à 2,0.
- 15 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le pH de ladite composition est inférieur à 5,4 et supérieur à 2,0.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le pH de ladite composition est inférieur à 4,2 et supérieur à 2,0.
20
5. Composition pharmaceutique lyophilisée comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5R)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, un tampon et/ou un sel, et un support, un diluant, ou un excipient pharmaceutiquement acceptable donnant
25 une formulation de type solution une fois diluée avec un diluant aqueux ayant un pH inférieur à 6,4 et supérieur à 2,0 et ne contient pas plus de 2,5 % de *N*-{4-(2,2-diméthyl-propionyl)-(5S)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide.

6. Composition pharmaceutique lyophilisée selon la revendication 5, dans
5 laquelle le pH est inférieur à 6,2 et supérieur à 2,0.
7. Composition pharmaceutique lyophilisée selon la revendication 5, dans
laquelle le pH est inférieur à 5,4 et supérieur à 2,0.
- 10 8. Composition pharmaceutique lyophilisée selon la revendication 5, dans
laquelle le pH est inférieur à 4,2 et supérieur à 2,0.
9. Composition pharmaceutique lyophilisée comprenant du *N*-{4-(2,2-diméthyl-
propionyl)-(5*R*)-5-[(2-éthylamino-éthanesulfonylamino)-méthyl]-5-phényl-4,5-
15 dihydro-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide, et un tampon et/ou un
sel, et un support, un diluant, ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.