

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 34586 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/14; A61K 31/436**  
(43) Date de publication : **02.10.2013**

---

(21) N° Dépôt : **35763**  
(22) Date de Dépôt : **22.03.2013**  
(30) Données de Priorité : **25.08.2010 TN TN2010/0391**  
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/TN2011/000003 24.08.2011**  
(71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES MEDIS, ROUTE DE TUNIS KM 7 B.P 206 8000 NABEUL (TN)**  
(72) Inventeur(s) : **BOUJBEL, Mohamed Amine ; LUKAS, Stephen ; REN, Karel ; BOUJBEL, Lassaâd**  
(74) Mandataire : **CABINET ABDERRAZIK**

---

(54) Titre : **PARTICULES CRISTALLINES DE TACROLIMUS MICRONISE A SURFACE MODIFIEE ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ASSOCIEES**  
(57) Abrégé : Cette invention concerne une composition pharmaceutique comprenant des particules cristallines de tacrolimus micronisé à surface modifiée ayant une valeur d90 comprise entre 2 ¼m et 10 ¼m.



1 34586  
02 OCT 2013

**PARTICULES CRISTALLINES DE TACROLIMUS MICRONISÉES À SURFACE MODIFIÉE  
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DE CEUX-CI**

5

**DOMAINE DE L'INVENTION**

La présente invention est dirigée vers les compositions pharmaceutiques comprenant des  
particules cristallines de tacrolimus micronisées à surface modifiée ayant une valeur  $d_{90}$  de  
de  $2\ \mu\text{m}$  à  $10\ \mu\text{m}$ . En particulier, la présente invention concerne des formes pharmaceutiques  
10 solides comprenant des particules cristallines tacrolimus micronisées en suspension dans un  
véhicule approprié avec un ou plusieurs modificateurs de surface. Elle concerne en outre  
une composition pharmaceutique comprenant lesdites particules.

**CONTEXTE DE L'INVENTION**

15

Tacrolimus, aussi connu comme KF 506 est une lactone macrocyclique produit par  
fermentation de microorganismes du sol *Streptomyces tsukubaensis*, une espèce  
monotypique de *Streptomyces*. Tacrolimus a la formule empirique  $\text{C}_{44}\text{H}_{69}\text{NO}_{12}\cdot\text{H}_2\text{O}$  un  
poids moléculaire de 822,05, et la formule chimique suivante:

20



✓

Il apparaît sous forme de cristaux blancs ou poudre cristalline qui sont hautement lipophile, peu soluble dans l'eau (<10ng/ml) avec effet immunosuppresseur très puissant. Les activités pharmacologiques de tacrolimus sont décrites en détail dans la demande de brevet européen n ° 184162.

Le tacrolimus est disponible sous diverses formes pharmaceutiques telles que des gélules, des injections et pommade. La forme pharmaceutique capsule conventionnelle est commercialisé sous Prograf ® et est approuvé pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients recevant un greffes allo-géniques du foie, des reins ou du cœur. L'absorption du tacrolimus administré par voie orale dans le tractus gastro-intestinal est incomplète et variable. La biodisponibilité absolue du tacrolimus est généralement de  $17 \pm 10\%$ . Chez les patients transplantés rénaux adultes (N = 26), typiquement  $22 \pm 6\%$ . Chez les patients transplantés hépatiques adultes (N = 17), typiquement  $23 \pm 9\%$ . Chez les patients transplantation cardiaque adultes (N = 11) et généralement de  $18 \pm 5\%$ . Chez des volontaires sains (N = 16). Il a également été observé que l'absorption est affectée par la présence d'aliments. Le taux et le degré d'absorption du tacrolimus sont augmentés à jeun. La présence et la composition de la nourriture diminue à la fois le taux et le degré d'absorption du tacrolimus.

A l'heure actuelle tacrolimus, avec la cyclosporine A, la rapamycine et le sel de sodium ou morpholino-ester d'acide mycophénolique, représente l'approche classique en matière de gestion du rejet d'organe ou du traitement de maladies auto-immunes. Une complication majeure de son utilisation clinique a été le développement d'une formulation orale avec une stabilité et une biodisponibilité acceptable.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour améliorer le taux de dissolution de médicaments insolubles dans l'eau,

Par exemple:

- a) La réduction de taille des particules pour augmenter la zone de surface,
- b) Solubilisation dans les formulations de tensio-actifs, formant auto-émulsifiante systèmes d'administration de médicaments (SEDDS)

c) Modification de la cristallinité de la substance active en modifiant la forme cristalline en forme amorphe p.ex. Par dispersion des solides.

5 En général, une dispersion solide est une formulation pharmaceutique comprenant un système à plusieurs composants ayant un médicament amorphe dispersée dans et autour d'un support solide hydrophile. Pour préparer les dispersions solides, le médicament et le support solide sont dissous dans un solvant organique, condensé, puis séché ou refroidi.

10 Traditionnellement, les formulations ont été préparées par solubilisation du tacrolimus dans un solvant organique avec un polymère soluble dans l'eau, en particulier, ou représentés exclusivement par hydroxy propyl méthyl cellulose, fournissant une dispersion solide avec le tacrolimus présents à l'état amorphe. L'état amorphe est supposé donner au médicament, l'activité thermodynamique plus élevé que sous forme cristalline. Un niveau d'énergie supérieur de la substance active est censé entraîner une dissolution rapide, 15 cependant, en fait avec le tacrolimus il résulte en un produit assez instable, avec une forte tendance à revenir à la forme cristalline qui est caractérisée par variabilité et diminution de la solubilité / dissolution / biodisponibilité.

20 Le processus de dispersion solides classiques basés sur la solubilisation du tacrolimus et un support soluble dans l'eau dans un solvant organique a été utilisée pour formuler les premières formes galéniques orales telles que celles décrites dans la demande de brevet aux États-Unis 4.916.138, et la demande de brevet européen 0240773. Lorsqu'il est administré par voie orale, la formulation fournie a amélioré l'absorption cependant, la stabilité et la biodisponibilité était variable. La biodisponibilité est partiellement influencée par 25 les mécanismes de transport du tacrolimus et partiellement par le comportement du composé amorphe qui a tendance à revenir, en particulier lorsqu'ils sont stockés en atmosphère humide, à la forme cristalline thermodynamiquement plus stable, moins soluble.

30 La demande de brevet des États-Unis publication n ° 2008/0152720 décrit une formulation nanoparticulaire de tacrolimus comprenant des particules de tacrolimus et au moins un stabilisant tensioactif qui peut être ajouté au milieu de dispersion avant, pendant ou après la réduction de la taille des particules. La taille de particules moyenne effective de tacrolimus est inférieure à 2000 nm. Lorsque les formulations doivent être injectées, la taille des particules doit être inférieure à 600 nm.

✓

Nanonisation du médicament faiblement soluble est un processus complexe et nécessite une étape supplémentaire lors de la fabrication. Il est vrai que la nanization augmente la surface disponible pour la dissolution, cependant, elle augmente également la variation de l'énergie libre du système lorsqu'ils sont exposés à une solution aqueuse. Cela se traduit par l'agrégation des particules et diminue le taux de dissolution. En outre, les particules très fines sont difficiles à manipuler en raison de la charge statique qui se développe sur la surface des particules au cours du traitement.

En travaillant avec des cristaux micronisés à surface modifiés, nous avons identifié des formulations qui ont été trouvés beaucoup plus stable et moins variable que les formulations basées sur les tacrolimus amorphes. Nous avons constaté qu'en utilisant cette approche, nous avons pu élaborer un produit en utilisant la forme cristalline, qui a un profil de dissolution similaire à un produit basé sur l'utilisation du tacrolimus à l'état amorphe.

La présente invention propose donc une nouvelle approche pour préparer des produits plus stables en suspendant le tacrolimus cristallines micronisées à surface modifiés.

#### **RESUME DE L'INVENTION**

La présente invention fournit donc un produit contenant du tacrolimus micronisées cristallines avec une valeur de d90 à partir de 2  $\mu\text{m}$  à 10  $\mu\text{m}$ , et un ou plusieurs modificateurs de surface qui fournit le profil in vitro et in vivo désiré.

Ainsi, selon l'un des aspects, l'invention fournit des particules tacrolimus ayant des valeurs d90 de 2  $\mu\text{m}$  à 10  $\mu\text{m}$ .

Dans un autre aspect, l'invention fournit une composition pharmaceutique comprenant des particules micronisées de tacrolimus cristallins ayant la valeur de d90 de de 2  $\mu\text{m}$  à 10  $\mu\text{m}$ .

Dans un autre aspect, l'invention concerne une composition pharmaceutique de tacrolimus comprenant une dispersion des particules de tacrolimus et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable dans lequel lesdites particules de tacrolimus ont une valeur d90 de 2  $\mu\text{m}$  à 10  $\mu\text{m}$ .



Dans un autre aspect, l'invention concerne un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique comprenant les étapes suivantes:

5 a) dissolution ou dispersion d'un ou plusieurs ingrédients pharmaceutiquement acceptables dans un véhicule,

et

b) la dispersion des particules de tacrolimus dans la dispersion / solution de l'étape a, dans lequel lesdites particules de tacrolimus ont une valeur d90 d'environ 2 µm à environ 10 µm.

10

Dans un autre aspect, l'invention concerne un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique de particules tacrolimus, comprenant les étapes suivantes:

a) dissolution ou dispersion d'un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables dans un véhicule;

15

b) disperser des particules de sirolimus dans la dispersion/solution de l'étape a);et

c) le traitement de la dispersion de l'étape b) dans la composition pharmaceutique appropriée;

Dans lequel lesdites particules de tacrolimus ont une valeur d90 d'environ 2 µm à environ 10 µm.

20

Dans un autre aspect, l'invention concerne un procédé de traitement du rejet d'organe ou de tissu, ou d'une maladie auto-immune, la méthode comprenant: l'administration par voie orale à un sujet d'une composition pharmaceutique comprenant des particules de tacrolimus ayant une valeur d90 d'environ 2 µm à environ 10 µm.

25

#### DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

L'invention va maintenant être décrite en termes de modes de réalisation préférés. Ces modes de réalisation sont présentés pour aider à comprendre l'invention, mais ne doivent pas être considérés comme limitatifs.

30



Tacrolimus utilisé ici désigne une forme cristalline à la fois de tacrolimus base, de tacrolimus monohydrate, ou toute autre forme cristalline de l'API tacrolimus.

5 Le terme «valeur d90 » signifie au moins 90% des particules de tacrolimus ont un diamètre volumique dans la gamme spécifiée lorsqu'elle est mesurée par la diffusion de la lumière par la méthode Malvern Mastersizer.

10 La micronisation peut être effectuée en utilisant la technique de broyage à sec. Diverses usines conventionnelles disponibles pour le broyage à sec peuvent être appliquées. Le broyage peut être effectué en utilisant les tacrolimus, seuls ou avec d'autres excipients pharmaceutiquement acceptables. La taille de particules souhaitée peut être également obtenue en modifiant les conditions de réaction au cours de la fabrication de l'API tacrolimus.

15 "Composition pharmaceutique" tel qu'utilisé ici inclut à la fois les formes pharmaceutiques liquides et solides comme solution, suspension, comprimé, gélule, granulés et pilules.

20 Le terme «excipients pharmaceutiquement acceptables" tel qu'utilisé ici comprennent modificateurs de surface, des liants, des diluants, des lubrifiants / glissants, agent de désintégration, des antioxydants et des agents colorants.

25 Le terme «modificateurs de surface" tel qu'utilisé ici désigne les agents qui sont utilisés pour disperser le médicament dans un véhicule en particulier et aussi améliorer les propriétés de mouillage du médicament. Ces excipients comprennent divers polymères, des oligomères de bas poids moléculaire, les produits naturels et les agents tensio-actifs. Des exemples représentatifs comprennent la gélatine, la caséine, la lécithine (phosphatides), la gomme arabique, le cholestérol, tagacanth, l'acide stéarique, le chlorure de benzalkonium, le stéarate de calcium, le dioxyde de silicium colloïdal, des phosphates, la carboxyméthylcellulose calcique, la carboxyméthylcellulose sodique, la méthylcellulose, 30 l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose phtalate, non cristallin la cellulose, l'aluminosilicate de magnésium, la triéthanolamine, l'alcool polyvinylique, et la polyvinylpyrrolidone. Tensio-actifs comprennent des agents tensioactifs non ioniques et ioniques appropriés pour une utilisation dans des formes galéniques pharmaceutiques.





Le véhicule utilisé pour la préparation de la dispersion peut être choisi parmi l'eau ou son mélange avec un autre solvant tel que l'éthanol, le méthanol, l'alcool isopropylique organique, et de l'éther.

- 5 Selon un du mode de réalisation, les particules de tacrolimus sont préparés par micronisation des particule les plus grossière de tacrolimlus par la technique de broyage à sec pour obtenir une gamme de taille de particules souhaitée.

## EXEMPLES

10

L'intention est de plus illustrée par les exemples suivants, mais ils ne devraient pas être interprétés comme limitant le cadre de la présente invention en aucune façon.

### Exemple 1

15

Un mélange de tacrolimus cristallins micronisées ayant une valeur d90 comprise entre 2  $\mu\text{m}$  à 10  $\mu\text{m}$ , est suspendue 1:1 dans une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone (1:1 en poids) et mélangé soigneusement pendant 30 min à température ambiante. La pâte obtenue est séchée sous vide pendant 24 heures et broyé. La poudre séchée de tacrolimus à surface modifié a été passé à travers un tamis 32 mesh et en remplit dans des gélules

20

dures et utilisé pour la dissolution.

### Exemple 2

25

Un mélange de tacrolimus cristallins micronisées ayant une valeur d90 de la moyenne de 2  $\mu\text{m}$  à 10  $\mu\text{m}$ , en suspension dans une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone (1:5 en poids) et mélangé soigneusement pendant 30 min à température ambiante. La pâte obtenue est séchée sous vide pendant 24 heures et broyé. La poudre séchée du tacrolimus à surface modifié a été passé à travers un tamis 32 mesh et en remplit dans des gélules dures et utilisé pour la dissolution.

30



## Exemple 3

Un mélange de tacrolimus cristallines micronisées ayant une valeur d90 de 2 µm à 10 µm, a été suspendu dans une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone et de sodium lauryl sulfate (1:1:1 en poids) et mélanger soigneusement pendant 30 min à température ambiante.

5 La pâte obtenue est séchée sous vide pendant 24 heures et broyé. La poudre séchée du tacrolimus à surface modifié a été passé à travers un tamis 32 mesh et en remplit dans des gélules dures et utilisé pour la dissolution.

## Exemple 4

10 Un mélange de tacrolimus cristallins micronisées ayant une valeur d90 de la moyenne de 2 µm à 10 µm, en suspension dans une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone et le laurylsulfate de sodium (1:1:1 en poids) et mélangé soigneusement pendant 30 min à température ambiante. La pâte obtenue est séchée sous vide pendant 24 heures et broyé. La poudre séchée du tacrolimus à surface modifié a été passé à travers un

15 tamis 32 mesh et en remplit dans des gélules dures et utilisé pour la dissolution.

## Exemple 5

Un mélange de tacrolimus cristallins micronisées ayant une valeur d90 de la moyenne de 2 µm à 10 µm, en suspension dans une solution aqueuse de HPMC et de laurylsulfate de sodium (1:1:1 en poids) et mélangé soigneusement pendant 30 min à

20 température ambiante. La pâte obtenue est séchée sous vide pendant 24 heures et broyé. La poudre séchée du tacrolimus à surface modifié a été passé à travers un tamis 32 mesh et en remplit des gélules dures et utilisé pour la dissolution.

25 Le profil de dissolution du mélange séché, testée dans un milieu contenant de 0,005% de la méthylcellulose hydroxypropyle, était pratiquement identique à celui de Prograf, le tacrolimus à libération immédiate la formulation commercialement disponible. La poudre finale, contenant le tacrolimus cristallin à surface modifié a été mélangé avec croscaramelose et lactose et introduite dans une capsule de gélatine dure et soumis à un

30 essai de dissolution comparative.

Essai de la dissolution

Les tests ont été effectués dans les appareils II selon la méthode FDA, soit 900 ml de milieu dissolution pH de 4,5 à 0,05% MPC, 50 rpm, avec prélèvement d'échantillons après 30, 60, 90 et 120 min, respectivement.

Les taux de dissolution du tacrolimus cristallines micronisées à surface modifiées sont présentés dans le tableau suivant.

		Taux de dissolution (%)			
Echantillon d'essai		30min.	60min.	90min.	120min.
	Cristaux tacrolimus	0	5	10	12
	Exemple 1	37	45	52	80
	Exemple 2	33	40	45	65
15	Exemple 3	85	85	95	100
	Exemple 4	80	80	100	100
	Exemple 5	24	26	28	31

Comme il ressort de la comparaison de la dissolution des cristaux de tacrolimus, la modification de surface augmente la solubilité de l'API tacrolimus de manière significative.



**REVENDICATIONS**

1. la composition pharmaceutique comprenant des particules cristallines de tacrolimus à surface modifiée.
- 5 2. Composition pharmaceutique comprenant le tacrolimus micronisées cristallines ayant une valeur d90 de 2 µm à 10 µm.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, préparé à l'aide de procédés de broyage.
- 10 4. Composition pharmaceutique de tacrolimus selon la revendication 1, dans lequel la forme pharmaceutique finale est un liquide.
- 15 5. Composition pharmaceutique de tacrolimus selon la revendication 1, dans lequel la forme pharmaceutique finale est un solide.
6. Composition pharmaceutique de tacrolimus selon la revendication 5, dans lequel les particules de tacrolimus sont suspendues dans un véhiculant contenant au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable soluble.
- 20 7. Composition pharmaceutique de tacrolimus selon la revendication 5, dans lequel au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable soluble est une molécule tensio-active.
- 25 8. Forme pharmaceutique solide de tacrolimus comprenant des particules tensioactives sèches homogénéisées
9. Forme pharmaceutique finale selon la revendication 8 sous forme de poudre, de granulés fins, de granulés, de comprimés, de capsules, de préparations injectables, etc., préparé de façon classique par mélange avec différents excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 30 10. Composition pour une utilisation dans le traitement du corps humain ou animal par thérapie, comprenant une formulation contenant du tacrolimus contenant tacrolimus micronisées cristallins à surface modifiés.
- 35 11. Composition pour une utilisation dans le traitement de l'inhibition du rejet de greffe d'organe comprenant une formulation contenant du tacrolimus micronisées cristallins à surface modifiés.