



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/335, 47/24</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 95/28923 (43) Date de publication internationale: 2 novembre 1995 (02.11.95)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00532 (22) Date de dépôt international: 24 avril 1995 (24.04.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/04951 25 avril 1994 (25.04.94) FR (71) Déposant: RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs: DURR, Manfred; Hohe Strasse 4, D-50129 Bergheim-Glessen (DE). HAGER, Jörg-Christian; Hermann-Josef Schmitt Strasse 48, D-50827 Köln (DE). WENDEL, Armin; Max-Ernst Strasse 29, D-50859 Köln (DE). (74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: TAXANE CLASS DERIVATIVE BASED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS (54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE DERIVES DE LA CLASSE DES TAXANES (57) Abstract Stable pharmaceutical composition having a high concentration of an active taxoid class ingredient such as docetaxel or docetaxel derivatives. The pharmaceutical composition is characterized in that it comprises a therapeutic taxoid class agent such as docetaxel or docetaxel derivatives, one or more unsaturated phospholipids and a small quantity of one or more negative phospholipids. (57) Abrégé Composition pharmaceutique stable et fortement concentrée en principe actif de la classe des taxoïdes comme le docétaxel ou les dérivés du docétaxel, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent thérapeutique de la classe des taxoïdes comme le docétaxel ou les dérivés du docétaxel, un ou plusieurs phospholipides insaturés et une faible quantité d'un ou plusieurs phospholipides négatifs.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

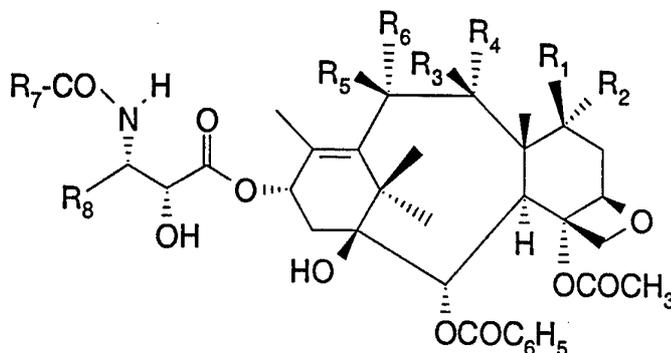
AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Compositions pharmaceutiques a base de derives de la classe des taxanes

La présente invention concerne une composition pharmaceutique à usage injectable, comprenant un agent thérapeutique antitumoral appartenant à la classe des taxoïdes.

- 5 Les principes actifs de la classe des taxoïdes sont des produits injectables, mais dont la solubilité dans l'eau est particulièrement faible et rend ainsi très difficile la constitution d'une préparation pour administration parentérale qui soit acceptable du point de vue thérapeutique.
- 10 La classe des taxoïdes comprend plus particulièrement le Taxotère[®] (docétaxel) ainsi que tous les dérivés de ce produit.

Parmi les dérivés du docétaxel peuvent être notamment cités les produits de formule générale :



- 15 dans laquelle :

- les symboles R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène, ou bien un des radicaux R_1 ou R_2 représente un atome d'hydrogène, et l'autre représente un radical hydroxy, acyloxy ou acylcarbonyloxy, ou bien R_2 représente un atome d'hydrogène et R_1 forme avec l'atome de carbone du radical méthyle en α une liaison, de façon à former un cycle cyclopropane,
- 20 - l'un des symboles R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène, et l'autre représente un radical hydroxy, ou bien R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo,

- 5 - les symboles R_5 et R_6 représentent chacun un atome d'hydrogène, ou bien un des symboles R_5 ou R_6 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical hydroxy, acyloxy, acylcarbonyloxy ou alcoxyméthylcarbonyloxy, ou bien R_5 et R_6 forment ensemble un radical oxo,
- le symbole R_7 représente un radical alcoxy, alcényloxy ou cycloalcoyloxy, et
- R_8 représente un radical alcoyle, alcényle droit ou ramifié, alcynyle droit ou ramifié, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de
10 carbone, ou bien représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle, ou un radical hétérocyclique aromatique à 5
15 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène et de soufre, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 8 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux alcényles ou alcynyles contiennent
20 à 8 atomes de carbone.
- Les taxoïdes qui peuvent être plus particulièrement utilisés dans le cadre de la présente invention sont les dérivés mentionnés ci-dessus pour lesquels R_2 représentant un atome d'hydrogène, R_1 représente un
25 atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, ou bien R_1 forme avec l'atome de carbone du radical méthyle en α une simple liaison, R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo, R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, acétyloxy ou méthoxyacétyloxy ou bien R_5 et R_6 forment ensemble un radical oxo, R_7 représente un radical t-butoxy, et R_8
30 représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5.

Les dérivés de la classe des taxoïdes peuvent notamment être obtenus selon ou par analogie avec les méthodes décrites dans les demandes WO 92/09589, WO 93/06093, EP 534 708, EP 558 959, FR 2 697 019 ou selon ou par analogie avec la méthode décrite dans les exemples.

5 Jusqu'à présent différentes formulations avaient été mises au point comme notamment des compositions à base d'agent tensioactif et d'éthanol. L'éthanol, est le meilleur solvant pharmaceutique des agents de la classe des taxoïdes.

A titre d'exemple, selon la publication de Rowinsky, Lorraine,
10 Cazenave et Donehower, Journal of the National Cancer Institute, 82(15), 1247-1259 (1990), on prépare une première solution, dite "solution mère", contenant environ 6 mg/ml de Taxol[®] dans un mélange solvant composé de:

- 50 % en volume d'éthanol
- 15 - 50 % en volume de Crémophor EL.

Lors de l'injection, cette solution est mélangée avec un liquide de perfusion contenant du chlorure de sodium ou du dextrose. Pour obtenir un mélange stable, d'un point de vue physique comme d'un point de vue chimique. Selon cet article il faut limiter la
20 concentration en principe actif dans le soluté de perfusion à des concentrations n'excédant pas 0,6 mg/ml (voir page 1251 colonne 1, 3^e paragraphe).

Il est néanmoins souhaitable de pouvoir injecter des doses suffisamment importantes de principe actif : généralement les
25 cliniciens désirent pouvoir injecter des concentrations en principe actif comprises entre environ 0,3 et 1 mg/ml dans le liquide de perfusion. Malheureusement le facteur limitant est bien souvent lié à la teneur en excipients de la composition. En effet, au delà des doses mentionnées ci-dessus, des phénomènes de chocs anaphylactiques
30 difficiles à maîtriser dûs pour l'essentiel au Crémophor peuvent apparaître (Rowinsky et al., J. Nat. Cancer Inst., 82(15), 1250 1990), 2^e colonne, dernier paragraphe ; Cancer Treat. Report., 71, 1171 - 1184 (1987)).

Selon la publication précitée, pour obtenir de telles concentrations (allant jusqu'à 1 mg/ml) il est nécessaire d'injecter des solutions contenant en même temps que le principe actif des concentrations en chacun des composés suivants, éthanol et surtout Crémophor, d'environ
5 8 g pour 100 ml de solution de perfusion. Le traitement demandant souvent l'administration de doses élevées de principe actif et la concentration du principe actif dans la solution étant relativement faible, l'injection de volumes importants a pour effet de provoquer des manifestations d'éthylisme durant le traitement, en plus des
10 manifestations anaphylactiques.

Différentes recherches ont été effectuées dans le but de préparer des compositions pour administration parentérale de principes actifs insolubles dans l'eau, notamment à base de phospholipides (EP 118 316). Cependant, dans la mesure où il s'agissait de différents types de
15 principes actifs, le problème à résoudre n'était pas de pouvoir accroître les concentrations en principe actif à des teneurs élevées dans les solutions destinées à l'injection. En conséquence, ces méthodes ne résolvaient pas le problème de la préparation d'une composition injectable améliorée, ayant un titre suffisant en principe ac-
20 tif pour un produit de la classe des taxoïdes.

Il a maintenant été trouvé que les agents anticancéreux appartenant à la classe des taxoïdes comme le docétaxel ou les dérivés du docétaxel, pouvaient être formulés à des taux exceptionnellement élevés, à l'état de composition pharmaceutique stable et ne présentant pas de
25 problème d'intolérance. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent un taxoïde dérivé du docétaxel, un ou plusieurs phospholipides insaturés et une faible quantité d'un ou plusieurs phospholipides négatifs. De préférence les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent 3 à 15 mg/ml de taxoïde dérivé du
30 docétaxel.

Les compositions selon l'invention peuvent être liquides, congelées ou lyophilisées. Les compositions liquides sont des solutions stables et limpides dans lesquelles aucune apparition de cristaux n'est observée. Les compositions congelées ou lyophilisées sont plus

appropriées pour la conservation et permettent également de reconstituer des solutions stables et limpides, de forte concentration en principe actif de la classe des taxoïdes comme le docétaxel ou les dérivés du docétaxel.

- 5 Le terme "solutions stables" signifie des solutions stables à température ambiante dans lesquelles aucune apparition de particule de principe actif n'intervient pendant un temps supérieur à 8 semaines et pouvant aller jusqu'à 8 mois.

Les compositions lyophilisées sont un aspect préféré de l'invention.
10 Elles présentent l'avantage d'une bonne stabilité physique et chimique et permettent surtout d'accroître la teneur en principe actif dans les compositions injectables, sans pour autant entraîner les problèmes d'intolérance précédemment observés. Il est ainsi possible, par application de la présente invention, d'accroître très
15 fortement la solubilité de l'agent anticancéreux de la classe des taxoïdes comme le docétaxel ou les dérivés du docétaxel et de constituer des compositions injectables dans lesquelles la proportion relative du principe actif par rapport aux excipients est fortement augmentée.

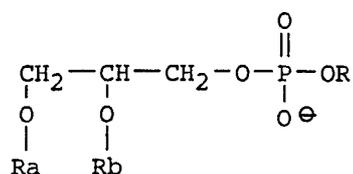
- 20 De ce fait, il est maintenant possible de pallier les inconvénients liés à la présence d'excipients dont la toxicité n'est pas négligeable à des teneurs élevées.

Selon l'invention les phospholipides insaturés sont choisis parmi les phospholipides naturels, synthétiques ou semi-synthétiques; notamment
25 les phospholipides naturels comme les phospholipides d'origine végétale (spécialement lécithines de colza, de tournesol ou de soja et par exemple des lécithines composées de différents phospholipides dans des proportions variées) ou animale (spécialement lécithine d'oeuf).

- 30 A titre d'exemple peuvent être notamment citées les phosphatidylcholines naturelles, comme notamment les phospholipons[®] : Phospholipon 80[®], Phospholipon 90[®], Phospholipon 100[®]. Peuvent être également cités les phosphatidyléthanolamines ; les

phosphatidylinositols ; les phosphatidylsérines ; les phosphatidylglycérols ; l'acide phosphatidique ou des mélanges de ces phospholipides. Il est entendu que les phospholipides préférés sont les phospholipides de bonne qualité de pureté, c'est-à-dire ayant une pureté supérieure à 90 %.

Les phospholipides synthétiques insaturés peuvent être par exemple des phospholipides de structure :



(I)

dans laquelle R est un radical alcoyle, substitué par amino ou par trialcoylammonio, (les radicaux alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone) et R_a et R_b sont des atomes d'hydrogène ou des restes acyle saturés ou insaturés de chaînes grasses en C8 à C22 et sont identiques ou différents pourvu que l'un au moins soit un radical insaturé.

A titre d'exemple, plus particulièrement préférés sont les phospholipides insaturés pour lesquels R est aminoéthyle ou triméthylammonioéthyle, les phospholipides pour lesquels R_a et/ou R_b sont palmitoyle, stéaroyle, myristoyle, oléoylole, linoléoylole, linolénoyle, l'un au moins étant insaturé; et notamment les dérivés de phosphatidylcholine.

Les Phospholipons[®] sont des phospholipides naturels d'origine végétale extraits de la lécithine de soja qui contiennent un taux supérieur à 70 % de chaînes acyle insaturées.

Selon l'invention les phospholipides négatifs sont choisis parmi les substances anioniques naturelles ou synthétiques comme par exemple les sels alcalins ou sels d'ammonium quaternaire de phosphatidylglycérol, de phosphatidylsérine, de phosphatidylinositol de l'acide phosphatidique ou leurs dérivés.

Les sels alcalins des phospholipides anioniques sont notamment les sels de sodium ou de potassium.

Les substances anioniques d'origine naturelle proviennent plus particulièrement du tournesol ou du soja.

- 5 Parmi les substances anioniques plus particulièrement préférés sont les sels du dimyristoylphosphatidylglycérol, du dipalmitoylphosphatidylglycérol ou du phosphatidylglycérol de soja ou leurs dérivés.

La préparation de la composition selon l'invention présente
10 l'avantage considérable de ne pas faire intervenir de solvant organique toxique du point de vue pharmaceutique (comme par exemple les solvants chlorés) et dont l'élimination pourrait ne pas être totale dans la composition finale.

Selon l'invention, une dispersion homogène est formée par dissolution
15 d'un ou plusieurs phospholipides insaturés, d'une faible quantité d'un ou plusieurs phospholipides négatifs et d'un principe actif de la classe des taxoïdes, dans un alcool (de préférence l'éthanol), suivie de l'évaporation de tout ou partie de l'alcool jusqu'à
20 obtention d'un gel ou d'un liquide visqueux qui est repris par addition d'eau sous agitation puis homogénéisation. La dispersion homogène ainsi obtenue peut être congelée ou lyophilisée.

Il est entendu que l'homogénéisation peut être mise en oeuvre en plusieurs étapes répétées.

La dispersion homogène ainsi obtenue est stable et limpide. Elle
25 présente l'avantage de contenir des particules de très faible dimension (diamètre moyen inférieur à 200 nm et de préférence inférieur à 100 nm), et peut de ce fait être soumise à une filtration stérilisante. Il est entendu que cette dispersion homogène entre dans le cadre de la présente invention.

30 Les lyophilisats obtenus peuvent être solubilisés extemporanément dans un milieu injectable au moment de l'emploi.

Lorsque la dispersion homogène préparée est soumise préalablement à une filtration stérilisante, la filtration s'effectue généralement sur filtre de 0,40 à 0,10 μm , de préférence de 0,30 μm à 0,20 μm et plus particulièrement sur filtre de 0,22 μm .

- 5 L'étape d'évaporation est mise en oeuvre de préférence sous atmosphère inerte, par exemple sous azote ou sous argon à une température inférieure à 45°C et de préférence à une température inférieure à 30°C. Il est avantageux d'opérer sous pression réduite. Il n'est pas toujours indispensable d'éliminer totalement l'alcool
10 avant l'addition d'eau, un résidu d'alcool pouvant être éliminé par la suite après la formation de la dispersion.

La solution aqueuse peut éventuellement comprendre, en outre, des additifs. Le milieu peut être notamment additionné de composés non ioniques comme par exemple un agent cryoprotecteur destiné à empêcher
15 la reprécipitation du principe actif et/ou un agent destiné à ajuster l'isotonicité de la solution finale à injecter. Ces agents peuvent être choisis parmi des sucres (glucose, maltose, lactose, mannitol, sorbitol par exemple), des polymères [par exemple dextran (dextran 1500, dextran 40000), polyvinylpyrrolidones injectables,
20 polyéthylèneglycol ...], des acides aminés (par exemple le glycocolle), ou tout autre agent pouvant exercer cette fonction. Elle peut également contenir un/(des) agent(s) conservateur(s). Les additifs peuvent être additionnés à différentes étapes de la préparation, cependant il est avantageux de les additionner dans la
25 dispersion homogène.

La congélation peut être effectuée selon les techniques habituelles, et éventuellement de façon accélérée.

La lyophilisation est également effectuée selon les techniques habituelles.

- 30 La concentration en principe actif dans la composition pharmaceutique selon l'invention est comprise entre 3 et 15 mg/ml, sans qu'aucune apparition de particule ne se produise. De préférence la composition

contient de 5 mg/ml à des valeurs supérieures à 10 mg/ml de taxoïde dérivé du docétaxel.

Le principe actif introduit dans la composition représente 1 à 30 % en poids par rapport à la somme des phospholipides introduits. De
5 préférence le principe actif représente 3 à 20 % et plus spécialement 3,5 à 10 % en poids par rapport à la somme des phospholipides.

Le/les phospholipide(s) insaturé(s) sont de préférence dérivés de la phosphatidylcholine. Selon un aspect préféré de l'invention la phosphatidylcholine constitue de 70 à 100 % du phospholipide insaturé
10 introduit.

Le phospholipide négatif est introduit en faible quantité. D'une manière générale, il est avantageux de l'introduire dans une proportion de 0,10 à 4 %, de préférence de 0,4 à 0,8 % et plus particulièrement d'environ 0,5 % en poids par rapport à la totalité
15 du/des phospholipide(s) insaturé(s).

Lorsque la composition obtenue est lyophilisée celle-ci peut être remise en solution au moment de l'emploi dans tout milieu injectable compatible et pharmaceutiquement acceptable. Le lyophilisat peut être
20 avantageusement repris par de l'eau bidistillée de qualité injectable en volume équivalent au volume initial de la solution à lyophiliser. Lorsque la solution a été congelée (poche congelée par exemple), elle peut être décongelée au moment de l'emploi.

Les solutions ainsi obtenues présentent l'avantage d'être stables et de contenir une forte teneur en principe actif sans qu'aucune
25 précipitation ou cristallisation ne se produise. Dans une autre alternative le lyophilisat peut être aussi remis en solution préalablement et la solution conservée jusqu'au moment de l'emploi. Le volume de milieu injectable additionné à ladite composition est de préférence identique au volume initial de la composition
30 préalablement soumise à la lyophilisation. Lorsque la solution a été congelée elle peut être aussi stockée, après décongélation jusqu'à son utilisation.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif illustrent des compositions selon l'invention.

Exemple 1

1,0 g de docétaxel (Taxotère[®]), 10,0 g de Phospholipon 90[®] et
5 0,05 g de sel de sodium de phosphatidyl glycérol sont mis en solution dans 90 ml d'éthanol puis agités jusqu'à dissolution complète. L'éthanol est évaporé sous atmosphère inerte (azote) et sous pression réduite 0,5 kPa à une température inférieure à 30°C, jusqu'à obtenir un solid pâteux exempt d'éthanol. Après addition d'eau jusqu'à un
10 volume de 50,0 ml et dispersion du mélange par agitation, on obtient tout d'abord une dispersion d'aspect laiteux qui est homogénéisée jusqu'à obtention d'une dispersion fine et limpide et additionnée sous agitation de 50 ml d'une solution aqueuse contenant 30,0 g de maltose. La dispersion ainsi obtenue est soumise à une filtration
15 stérilisante sur filtre de 0,22 µm.

La dispersion stérile est divisée en fractions de 10 ml dans des flacons de 20 ml puis lyophilisée.

Après reprise du lyophilisat par 10 ml d'eau bidistillée pour
préparation injectable, on obtient immédiatement une solution stable
20 et limpide (80 % de transparence mesurée sur photomètre à 660 nm).

Exemple 2

On opère comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 0,1 g de docétaxel, de 2,0 g de Phospholipon 90[®] et 0,01 g de sel de sodium de phosphatidyl glycérol. Après addition d'eau jusqu'à un volume de
25 16,7 ml, dispersion du mélange par agitation et homogénéisation, on obtient une dispersion limpide qui est additionnée de 3,3 ml d'une solution aqueuse contenant 2,0 g de maltose puis soumise à une filtration stérile.

La dispersion limpide est divisée en fractions de 4 ml dans des
30 flacons de 10 ml puis lyophilisée.

On obtient un lyophilisat à partir duquel il est possible de reconstituer une solution parfaitement limpide et stable après addition de 4 ml d'eau contenant 0,9 % de chlorure de sodium.

Les mesures de stabilité montrent que la solution est toujours
5 limpide après plus de 8 semaines à une température de 20°C.

Le diamètre de particules est d'environ 47 nm.

Exemple 3

En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 0,1 g de docétaxel, de 1,5 g de Phospholipon 90[®] et 0,075 g de sel de sodium de phosphatidyl glycérol. Après addition d'eau jusqu'à un
10 volume de 12,5 ml, dispersion du mélange par agitation et homogénéisation, on obtient une dispersion limpide qui est additionnée de 2,5 ml d'une solution aqueuse contenant 1,5 g de maltose puis soumise à une filtration stérile.

15 La dispersion limpide est divisée en fractions de 1,5 ml dans des flacons de 5 ml puis lyophilisée.

On obtient un lyophilisat à partir duquel il est possible de reconstituer une solution parfaitement limpide et stable après addition de 1,5 ml d'eau contenant 0,9 % de chlorure de sodium.

20 Les mesures de stabilité montrent que la solution est toujours limpide après plus de 8 semaines à une température de 20°C.

Le diamètre de particules est d'environ 71 nm.

Exemple 4

En opérant comme précédemment à l'exemple 1, mais à partir de 0,1 g
25 de docétaxel, de 2,0 g de Phospholipon 90[®] et 0,01 g de sel de sodium de phosphatidyl glycérol. L'éthanol est évaporé sous atmosphère inerte et sous pression réduite 0,15 kPa à une température inférieure à 30°C, jusqu'à obtenir un liquide visqueux. Après addition d'eau jusqu'à un volume de 20,0 ml, dispersion du mélange

par agitation et évaporation de l'éthanol sous atmosphère inerte et sous pression réduite 0,4 kPa à une température inférieure à 30°C, on complète le volume à 20,0 ml par une nouvelle addition d'eau. On obtient ainsi une dispersion laiteuse qui est homogénéisée jusqu'à
5 obtention d'une dispersion limpide. La dispersion est soumise à une filtration stérilisante puis répartie dans des ampoules de 2 ml.

La composition ainsi obtenue, exempte de particules, est congelée. Après décongélation, on obtient immédiatement une dispersion limpide.

Exemple 5

10 En opérant comme précédemment à l'exemple 4, à partir de 0,1 g de docétaxel, de 1,5 g de Phospholipon 90[®] et 0,075 g de sel de sodium de phosphatidyl glycérol. Après addition d'eau jusqu'à un volume de 15,0 ml, dispersion du mélange par agitation et évaporation de l'éthanol, on complète le volume à 16,7 ml par une nouvelle addition
15 d'eau. Après homogénéisation, on ajoute 3,3 ml d'une solution aqueuse contenant 2,0 g de maltose. La dispersion obtenue est soumise à une filtration stérilisante puis répartie en flacons de 2 ml et lyophilisée.

A partir du lyophilisat obtenu, il est possible de reconstituer une
20 solution parfaitement limpide et stable après addition de 2,0 ml d'eau contenant 0,9 % de chlorure de sodium.

Les mesures de stabilité montrent que la solution est toujours limpide après 8 semaines à une température de 20°C.

Exemple 6

25 0,87 g de t-butoxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3' propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthylène-7 β ,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yl-13 α , 17,4 g de Phospholipon 90[®] et 0,087 g de sel de sodium de phosphatidyl glycérol sont mis en solution dans 200 ml d'éthanol puis agités jusqu'à dissolution
30 complète. L'éthanol est évaporé sous atmosphère inerte (azote) et sous pression réduite 0,5 kPa à une température inférieure à 30°C,

jusqu'à obtenir un solide pâteux exempt d'éthanol. Après addition d'eau jusqu'à un volume de 143,0 ml et dispersion du mélange par agitation, on obtient tout d'abord une dispersion d'aspect laiteux qui est homogénéisée jusqu'à obtention d'une dispersion fine et limpide et additionnée sous agitation de 50 ml d'une solution aqueuse contenant 17,4 g de maltose. La dispersion ainsi obtenue est soumise à une filtration stérilisante sur filtre de 0,22 μm .

La dispersion stérile est divisée en fractions de 4,0 ml dans des flacons de 10 ml puis lyophilisée.

- 10 Après reprise du lyophilisat par 3,5 ml d'eau bidistillée pour préparation injectable, on obtient immédiatement une solution stable et limpide.

Cette solution est stable et limpide pendant plus de 8 semaines.

Exemples 7 à 25

- 15 En opérant comme décrit dans les exemples ci-dessus on prépare des compositions analogues à partir des dérivés de la classe des taxoïdes mentionnés ci-après :

- t-butoxycarbonylamino-3' (fluoro-2 phényl)-3' hydroxy-2' propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;

- t-butoxycarbonylamino-3' (chloro-4 phényl)-3' hydroxy-2' propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;

25 - t-butoxycarbonylamino-3' (méthoxy-4 phényl)-3' hydroxy-2' propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;

- t-butoxycarbonylamino-3' (fluoro-4 phényl)-3' hydroxy-2' propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;

- adamantyloxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3' propionate-
(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,10 β
oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;
- tert-pentyloxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3' propionate-
5 (2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,10 β
oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;
- (méthyl-1 cyclohexyl)oxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3' pro-
pionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-
1 β ,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;
- 10 - (méthyl-1 cyclopropyl)oxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3'
propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-
1 β ,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;
- (méthyl-1 cyclopentyl)oxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3'
propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-
15 1 β ,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;
- (diméthyl-1,1 propyne-2)ylloxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3'
propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-
1 β ,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;
- t-butoxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3' propionate-(2R,3S)
20 d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,9 β ,10 β
taxène-11 yl-13 α ;
- t-butoxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3' propionate-(2R,3S)
d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,7 β oxo-9 taxène-11
yl-13 α ;
- 25 - t-butoxycarbonylamino-3' hydroxy-2' (thiényl-2)-3' propionate-
(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,10 β
oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;
- t-butoxycarbonylamino-3' (furyl-2)-3' hydroxy-2' propionate-
(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,10 β
30 oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;

- t-butoxycarbonylamino-3' hydroxy-2' (thiényl-3)-3' propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;
- 5 - t-butoxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3' propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;
- t-butoxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3' propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,7 β dioxo-9,10 taxène-11 yl-13 α ;
- 10 - t-butoxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3' propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 taxène-11 yl-13 α ;
- t-butoxycarbonylamino-3' hydroxy-2' phényl-3' propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β méthylène-15 7 β ,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yl-13 α .

Exemple de préparation d'un dérivé de formule générale (I)

A une solution de 550 mg d' amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthylène-7 β ,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α dans 1 cm³ de
20 dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 76 mg d'hydrogénocarbonate de sodium puis goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, une solution de 197 mg de dicarbonate de di-tert-butyle dans 1 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 15 heures à une température voisine de 20°C puis
25 additionnée d'un mélange de 5 cm³ d'eau distillée et de 10 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite par 5 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 780 mg d'une meringue
30 blanche que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (1-99

puis 2,5-97,5 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 660 mg d'une meringue blanche. Un échantillon de 300 mg est purifié par chromatographie préparative sur 12 plaques de silice en couche mince (Kieselgel 60F254, Merck ; épaisseur 0,25 mm) en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (4-96 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes) puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 159,7 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthylène-7 β ,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -34^\circ$ (c = 0,564 ; méthanol)

- spectre de R.M.N. du proton : (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,28 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,30 [s, 9H : -C(CH₃)₃] ; 1,38 (mt, 1H : -H 7) ; 1,60 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,68 et 2,25 (t et m, 1H chacun : CH₂ du cyclopropane) ; 1,85 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,10 et 2,45 (d et td, 1H chacun : -CH₂- en 6) ; 2,23 (s, 3H : -COCH₃ en 10) ; 2,22 et 2,40 (m, 1H chacun : -CH₂- en 14) ; 2,40 (s, 3H : -COCH₃ en 4) ; 3,28 (d, 1H : -OH en 2') ; 4,05 et 4,22 (d, 1H chacun : -CH₂- en 20) ; 4,10 (d, 1H : -H 3) ; 4,62 (s large, 1H : -H 2') ; 4,73 (d, 1H : -H 5) ; 5,29 (d large, 1H : -H 3') ; 5,37 (d, 1H : -CONH-) ; 5,67 (d, 1H : -H en 2) ; 6,28 (t large, 1H : -H 13) ; 6,33 (s, 1H : -H 10) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H : -C₆H₅ en 3') ; 7,51 [t, 2H : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,61 [t, 1H : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,17 [d, 2H : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

A partir de 1,6 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthylène-7 β ,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α , on obtient 1,14 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthylène-

7 β ,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

A partir de 2,2 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α 5 époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 β taxène-11 yle-13 α , on obtient 1,62 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthylène-7 β ,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 sous forme d'une meringue blanche.

10 A partir de 2,4 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,7 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α , on obtient 2,46 g de tert-butoxy-carbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 15 hydroxy-1 β oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

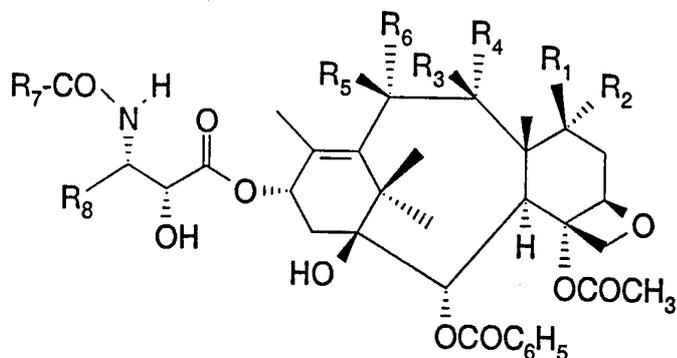
Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,7 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α est obtenu dans les 20 conditions décrites dans la demande internationale WO 92/09589.

REVENDICATIONS

1 - Composition pharmaceutique stable et fortement concentrée en principe actif de la classe des taxoïdes choisi parmi le docétaxel ou les dérivés du docétaxel, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent thérapeutique de la classe des taxoïdes choisi parmi le docétaxel ou les dérivés du docétaxel, un ou plusieurs phospholipides insaturés et une faible quantité d'un ou plusieurs phospholipides négatifs.

2 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 3 à 15 mg/ml de l'agent thérapeutique de la classe des taxoïdes choisi parmi le docétaxel ou les dérivés du docétaxel.

3 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que l'agent thérapeutique de la classe des taxoïdes choisi parmi le docétaxel ou les dérivés du docétaxel est choisi parmi les produits de formule générale :



dans laquelle :

- les symboles R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène, ou bien un des radicaux R₁ ou R₂ représente un atome d'hydrogène, et l'autre représente un radical hydroxy, acyloxy ou acylcarbonyloxy, ou bien R₂ représente un atome d'hydrogène et R₁ forme avec l'atome de carbone du radical méthyle en α une liaison, de façon à former un cycle cyclopropane,

- l'un des symboles R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène, et l'autre représente un radical hydroxy, ou bien R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo,
 - les symboles R_5 et R_6 représentent chacun un atome d'hydrogène, ou bien un des symboles R_5 ou R_6 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical hydroxy, acyloxy, acylcarbonyloxy ou alcoxyméthylcarbonyloxy, ou bien R_5 et R_6 forment ensemble un radical oxo,
 - le symbole R_7 représente un radical alcoxy, alcényloxy ou cycloalcoyloxy, et
 - R_8 représente un radical alcoyle droit ou ramifié, alcényle droit ou ramifié, alcynyle droit ou ramifié, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, ou bien représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle, ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène et de soufre,
- étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 8 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux alcényles ou alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone.
- 4 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisée en ce que l'agent thérapeutique de la classe des taxoïdes choisi parmi le docétaxel ou les dérivés du docétaxel est choisi parmi les produits définis dans la revendication 2 pour lesquels R_2 représentant un atome d'hydrogène, R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, ou bien R_1 forme avec l'atome de carbone du radical méthyle en α une simple liaison, R_3 et R_4 forment ensemble un radical oxo, R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, acétyloxy ou méthoxyacétyloxy ou bien R_5 et R_6 forment ensemble un radical oxo, R_7

représente un radical t-butoxy, et R₈ représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5.

- 5 5 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'agent thérapeutique est le docétaxel.
- 6 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'agent thérapeutique est le t-butoxycarbonyl-amino-3' hydroxy-2' phényl-3' propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthylène-7 β ,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yl-13 α .
- 10 7 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la concentration en principe actif est comprise entre 5 et des valeurs supérieures à 10 mg/ml.
- 15 8 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le phospholipide insaturé est un phospholipide naturel, synthétique ou semi-synthétique.
- 9 - Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce que le phospholipide insaturé est un phospholipide naturel.
- 20 10 - Composition pharmaceutique selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que le phospholipide naturel est un phospholipide d'origine végétale, en particulier de tournesol ou de soja.
- 11 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 25 10, caractérisée en ce que le phospholipide insaturé est constitué par 70 à 100 % de phosphatidylcholine.
- 12 - Composition pharmaceutique selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce que le phospholipide naturel d'origine végétale contient un taux supérieur à 70 % de chaînes acyle insaturées.

13- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent thérapeutique de la classe des taxoïdes choisi parmi le docétaxel ou les dérivés du docétaxel est introduit à raison de 1 à 30 % en poids par rapport à la somme des phospholipides.

14- Composition pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'agent thérapeutique est introduit à raison de 3 à 20 % en poids par rapport à la somme des phospholipides.

15- Composition pharmaceutique selon la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce que l'agent thérapeutique est introduit à raison de 3,5 à 10 % en poids par rapport à la somme des phospholipides.

16- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le/les phospholipides négatifs sont choisis parmi les sels alcalins ou sels d'ammonium quaternaire de phosphatidylglycérol, de phosphatidylsérine, de phosphatidylinositol de l'acide phosphatidique ou leurs dérivés.

17- Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce que le/les phospholipides négatifs sont introduit à raison d'environ 0,1 à 4 % en poids par rapport à la totalité du/des phospholipides insaturés.

18- Composition pharmaceutique selon la revendication 16 ou 17, caractérisée en ce que le/les phospholipides négatifs sont introduit à raison d'environ 0,4 à 0,8 % en poids par rapport à la totalité du/des phospholipides insaturés.

19- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 16 à 18, caractérisée en ce que le/les phospholipides négatifs sont introduit à raison d'environ 0,5 % en poids par rapport à la totalité du/des phospholipides insaturés.

20- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle peut être liquide, congelée ou lyophilisée.

- 21- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient un agent cryoprotecteur et/ou un agent destiné à ajuster l'isotonicité de la solution finale à injecter.
- 5 22- Composition pharmaceutique selon la revendication 21, caractérisée en ce que l'agent est choisi parmi des sucres, des polymères ou des acides aminés.
- 23- Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient des particules dont le diamètre
10 moyen est inférieur à 200 nm.
- 24- Composition selon la revendication 23, caractérisée en ce qu'elle contient des particules dont le diamètre moyen est inférieur à 100 nm.
- 25- Un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon
15 l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on forme une dispersion homogène par dissolution dans un alcool, d'un ou plusieurs phospholipides insaturés, d'une faible quantité d'un ou plusieurs phospholipides négatifs et d'un principe actif de la classe des taxoïdes choisi parmi le docétaxel ou les dérivés du docétaxel,
20 évaporation de tout ou partie de l'alcool jusqu'à obtention d'un gel ou d'un liquide visqueux qui est repris par addition d'eau sous agitation puis homogénéisation, puis éventuellement éventuellement congèle ou lyophilise la dispersion obtenue.
- 26- Un procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que
25 l'alcool est l'éthanol.
- 27- Un procédé selon l'une des revendications 25 ou 26, caractérisé en ce que la dispersion obtenue est soumise à une filtration stérilisante.
- 28- Utilisation d'une solution congelée ou lyophilisée selon la
30 revendication 20, pour la préparation de solutions injectables stabilisées, prêtes à l'emploi.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/00532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/335 A61K47/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 118 316 (LIPID SPECIALITIES INC.) 12 September 1984 see claims 1,18-21 see example 10 ---	1-28
A	WO,A,93 18751 (GEORGETOWN UNIVERSITY) 30 September 1993 see claims 1-15 -----	1-28

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 1995

Date of mailing of the international search report

07.08.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00532

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0118316	12-09-84	US-A- 4534899	13-08-85
		CA-A- 1240692	16-08-88
		DE-A- 3474667	24-11-88
		JP-C- 1721376	24-12-92
		JP-B- 4007353	10-02-92
		JP-A- 59204198	19-11-84
		US-A- 4507217	26-03-85
WO-A-9318751	30-09-93	AU-B- 3922193	21-10-93
		CA-A- 2132711	30-09-93
		US-A- 5424073	13-06-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 95/00532

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K31/335 A61K47/24		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 118 316 (LIPID SPECIALITIES INC.) 12 Septembre 1984 voir revendications 1,18-21 voir exemple 10 ---	1-28
A	WO,A,93 18751 (GEORGETOWN UNIVERSITY) 30 Septembre 1993 voir revendications 1-15 -----	1-28
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 26 Juillet 1995		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 07.08.95
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema. Internationale No

PCT/FR 95/00532

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0118316	12-09-84	US-A- 4534899	13-08-85
		CA-A- 1240692	16-08-88
		DE-A- 3474667	24-11-88
		JP-C- 1721376	24-12-92
		JP-B- 4007353	10-02-92
		JP-A- 59204198	19-11-84
US-A- 4507217	26-03-85		

WO-A-9318751	30-09-93	AU-B- 3922193	21-10-93
		CA-A- 2132711	30-09-93
		US-A- 5424073	13-06-95
