INNORPI
Votre partenaire pour le développement
Institut National de la Normalisation
et de la Propriété Industrielle

[21] Numéro de dépôt: TN/P/ 2017/192

[22] **Date de dépôt**: 12/05/2017

[51] CIB: A 61K 9/20, A 61K 31/4196

[54] Titre: AMELIORATION DE SOLUBILITE DE DEFERASIROX PAR DES DISPERSIONS SOLIDES.

[71] Titulaire: SOCIETE TAHA PHARMA (RESIDENCE TUNIS CARTHAGE, BLOC C APP 5 BORJ EL BACCOUCHE 2027 ARIANA, Tunisia)

[72] Inventeur: Souad LAJMI SFAR etAmira OUNAIS

[86]

[31] [32] [33] Priorités:

[74] Mandataire: WAEL MAALEJ

AMELIORATION DE SOLUBILITE DE DEFERASIROX PAR DES DISPERSIONS SOLIDES

DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention concerne un procédé d'amélioration de solubilité de déférasirox par des dispersions solides dans une matrice inerte.

ARRIERE PLAN DE L'INVENTION

Le déférasirox est un produit commercialisé, il est formulé sous forme de comprimés dispersibles en doses de 125 mg, 250 mg et 500 mg. Le comprimé est administré une fois par jour pour le traitement de la surcharge chronique en fer due à des transfusions sanguines, que les médecins et les cliniciens qualifient d'hémosidérose transfusionnelle chez les patients de 2 ans et plus.

En raison de la faible solubilité de déférasirox, une dose élevée est nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité, ce qui entraîne des effets secondaires indésirables, tels que l'irritation gastro-intestinale (GI) et la toxicité rénale. La faible solubilité de déférasirox présente également des difficultés dans le développement de formulations pharmaceutiques, comme le montre le profil de solubilité résumé dans le tableau 1. Pour répondre aux besoins en doses élevées et réduire la charge des comprimés, le déférasirox a été développé sous forme de comprimés dispersibles. L'inconvénient de ce type de formulation est que les comprimés doivent être dispersés dans de l'eau ou un liquide approprié, et agités jusqu'à obtention d'une suspension fine avant l'administration. En outre, les comprimés dispersibles doivent être pris au moins 30 minutes avant la nourriture.

pH	Solubilité à température ambiante	Solubilité à 37 °C
Eau purifiée	0.031	0.041
1,2	0.035	0.044
4,5	0.037	0.055
6,8	0.108	0.163

Tableau 1

Une irritation gastro-intestinale (GI) a été rapportée chez les patients utilisant les comprimés dispersibles actuels. Des ulcères gastro-intestinaux supérieurs et des hémorragies ont également été rapportés chez des patients, y compris des enfants et des adolescents. Des ulcères multiples ont été observés chez certains patients. Le saignement de l'estomac est un effet secondaire sévère qui survient chez les patients actuellement sous traitement par déférasirox en raison de son acidité et de l'accumulation locale de la substance médicamenteuse. Par conséquent, il est souhaitable de reformuler une formulation dispersable de déférasirox pour limiter le contact direct du composé médicamenteux avec la muqueuse gastrique. Il est en outre souhaitable de fournir une formulation de déférasirox contenant moins de substance active avec la même biodisponibilité. Par exemple, en augmentant la solubilité de déférasirox où la forme posologique présente une faible libération au niveau de l'estomac, et une meilleure libération au niveau du duodénum. En outre, les données provenant d'études THALASSA (NTDT) portant sur des groupes placebo (contient tous les composants des comprimés dispersibles (sauf l'API) suggèrent que les excipients dans la formulation dispersible commercialisée pourraient contribuer au profil d'effets indésirables GI.

Le but de cette invention est d'améliorer la solubilité de déférasirox dans les milieux aqueux, par fabrication de sphéroides médicamenteux ou toute autre

forme galénique orale acceptable par le patient, contenant une dose minimale de substance active et donnant la même efficacité thérapeutique.

La présente invention décrit les compositions formulées et la technologie correspondante de fabrication de sphéroides médicamenteux ou toute autre forme appropriée de déférasirox pour prévenir l'irritation gastro-intestinale, sans effet alimentaire et améliorer la compliance du patient.

Cette forme augmente la biodisponibilité du médicament avec une quantité initiale de déférasirox inférieure à celle utilisée pour le comprimé.

Les sphéroidses médicamenteux obtenus nécessitent moins de substance active, tout en conservant un profil pharmacocinétique équivalent et, par conséquent, le résultat thérapeutique est comparatif aux comprimés de déférasirox commercialisés.

Le déférasirox, un chélateur du fer tridenté actif par voie orale, a été cliniquement étudié et récemment approuvé pour la thérapie.

Cependant, malgré sa bonne perméabilité cellulaire, il est pratiquement insoluble dans l'eau ce qui rend la méthode conseillée aux patients pour le traitement par voie orale assez lourde.

L'objet de cette invention est d'améliorer la solubilité de déferasirox ou tout autre sel de deferasirow pharmaceutiquement accepté.

Le procédé d'amélioration préféré de cette invention est la dispersion solide par formation de solution solide.

Selon une forme d'exécution préférée de l'invention, la fabrication de sphéroides médicamenteux de déférasirox ou un sel pharmaceutiquement accépté se fait en utilisant, mais s'y limiter, une technique de pulvérisation selon les considérations suivantes: a) Solubilisation de déférasirox ou un sel pharmaceutiquement accepté dans le dimethylsulfoxide DMSO ou un autre solvant organique accepté. b) Solubilisation de la matrice de dispersion solide pharmaceutiquement acceptée choisie parmi : la polyvinylpyrrolidone, le polyethylène glycol, l'urée, les pplyols, les dérivés de cellulose, les sucres, la crospovidone, les émulsifiants ou un mélange acceptable, dans le DMSO ou un autre solvant organique accepté. c) mélange des deux solutions : mélanger les solutions obtenues dans l'étape a) et b). d) la solution obtenue en c) est pulvérisée sur une quantité bien déterminée d'un diluant inerte choisi parmi : la cellulose microcristalline PH 101, PH 102, PH 200, lactose monohydrate, carbonate de calcium ou un mélange accepté dans un lit d'air fluidisé. c) Séchage: Le séchage des granules a été effectué dans un processeur à lit d'air fluidisé. Les granules ont été séchés jusqu'à une teneur en humidité inférieure à 2% en poids. d) les granules obtenus subissent une sélection de taille à travers un tamis dont l'ouverture de maille est de 0,8mm.

BREVE DESCRIPTION DES DESSINS

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront de la description détaillée qui va suivre, en référence aux dessins annexés surlequels, les figures 1, 2, 3, 4et 5 donnent les profils de dissolution des différentes formulations dans l'eau purifiée et à différents pH.

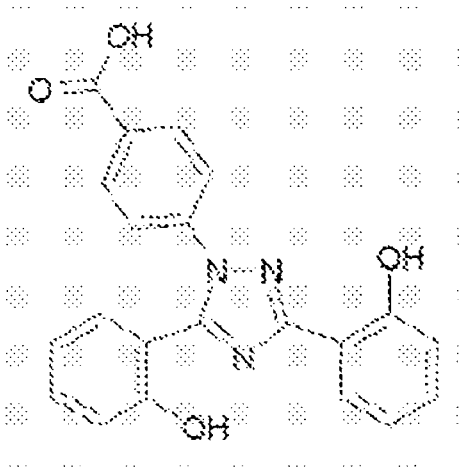
DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

La présente invention concerne un procédé d'amélioration de solubilité de déférasirox par des dispersions solides dans une matrice inerte.

Un aspect de la présente invention fournit des sphéroides médicamenteux ou toute autre forme pharmaceutique acceptée, pour traiter un excès de métal, tel que le fer, dans le corps humain , comprenant déférasirox de formule I ,ou un sel pharmaceutiquement accepté de celui-ci présent en une quantité de 5% à 50% en poids sur la base du poids total du médicament, le dit médicament ayant une libération réduite dans des conditions gastriques et une libération rapide à un pH presque neutre ou à un pH neutre.

Un autre aspect de la présente invention fournit des sphéroides médicamenteux comprenant (a) le déférasirox ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et (b) au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable approprié, dans lesquel le déférasirox ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est présent en une quantité de 5% à 50% en poids sur la base du poids total du médicament.

Formule I :



Un autre aspect de la présente invention propose des granules de déférasirox comprenant:

I. Au moins un diluant dans une quantité totale d'environ 10% à 80% en poids sur la base du poids total du médicament ;

II. Au moins une matrice de dispersion solide en quantité d'environ 5% à 50% en poids par rapport au poids total du médicament ;

III. Au moins un tensioactif en une quantité totale d'environ 0,0% à 2% en poids sur la base du poids total du médicament.

Selon la présente invention, des dispersions solides de déférasirox ou un de ses sels acceté, par formation des solutions solides ont été préparées par la méthode d'évaporation de solvant, en utilisant un support choisi parmi la polyvinylpyrrolidone, le polyethylène glycol, l'urée, les polyols, les dérivés de cellulose, les sucres, la crospovidone, les émulsifiants ou un mélange acceptable et en ajoutant des quantités de déferasirox ou un de ses sels accepté .

Les essais choisis par cette invention sont réalisés en ajoutant à la formulation préparée un diluant choisi parmi la cellulose microcristalline PH 101, PH 102, PH 200, lactose monohydrate, carbonate de calcium ou un mélange acceptable.

Les différents constituants ont été précisément pesés et mélangés correctement.

Le DMSO ou un autre solvant organique acceptable est utilisé en volume nécessaire pour solubiliser le déférasirox ou un de ses sels accepté et le support choisi.

La solution est pulvériser sur le diluant dans un lit d'air fluidisé à une température de 70°C.

Le solvant est évaporé à 70°C, jusqu'à obtenir un poids constant.

La formulation est pulvérisée et calibrée en utilisant un calibreur dont le tamis est d'ouverture de maille égale à 0.8 mm.

La poudre obtenue a servi pour l'évaluation analytique en comparaison avec les comprimés commercialisés contenant le déférasirox ou un de ses sels acceptés au même dosage.

Les formulations sont détaillées dans les exemples suivants :

Exemple 1 : Des sphéroides médicamenteux comprenant le déférasirox ou un de ses sels acceptables, PEG 6000 (1:1)

composants	%
déférasirox	20,58
PEG 6000	20,58
Eau R	
DMSO	
Isopropanol	
SLS	0,03
Cellulose PH 102	58,81
total	100

Exemple 2 : Des sphéroides médicamenteux comprenant le déférasirox ou un de ses sels acceptables, PEG 6000(1 :2)

composants	%
déférasirox	20,00
PEG 6000	39,99
Eau R	
DMSO	
Isopropanol	
SLS	0,02
Cellulose PH 102	39,99
total	100

Exemple 3 : Des sphéroides médicamenteux comprenant le déférasirox ou un de ses sels acceptables, PVP K-30 (1 :3)

composants	%
déférasirox	8,33
PVP K30	24,99
DMSO	
SLS	0,03
Cellulose PH 102	66,64
total	100

Exemple 4 : Des sphéroides médicamenteux comprenant le déférasirox ou un de ses sels acceptables, PVP K-30 (1 :1)

composants	%
déférasirox	16,66
PVP K30	16,66
DMSO	
SLS	0,03
Cellulose PH 102	66,64
total	100

Exemple 5 : Des sphéroides médicamenteux comprenant le déférasirox ou un de ses sels acceptables, PVP-K30 (1 :2)

composants	%
déférasirox	11,03
PVP K30	22,07
DMSO	
SLS	0,03
Cellulose PH 102	66,87
total	100

Exemple 6 : Des sphéroides édicamenteux comprenant le déférasirox ou un de ses sels acceptables, PVP-K30 (3 :1)

composants	%
déférasirox	24,99
PVP K30	8,33
DMSO	
SLS	0,03
Cellulose PH 102	66,64
total	100

Exemple 7 : Des sphéroides médicamenteux comprenant le déférasirox ou un de ses sels acceptables, PEG 6000 et PVP-30 (1 :1 :1)

composants	%
déférasirox	11,03
PEG 6000	11,03
PVP K30	11,03
DMSO	
Eau R	
Isopropanol	
SLS	0,03
Cellulose PH 102	66,87
total	100

Exemple 8 : Des sphéroides médicamenteux comprenant le déférasirox ou un de ses sels acceptables, PVP-K30 (1 :2) avec la CMC PH102 et le carbonate de calcium (3 :1)

composants	%
déférasirox	11,03
PVP K30	22,07
DMSO	
SLS	0,03
carbonate de Ca	16,72
Cellulose PH 102	50,15
total	100

Exemple 9 : Des sphéroides médicamenteux comprenant déférasirox ou un de ses sels acceptables, PVP-K30 (1 :1) avec la CMC PH102 et le carbonate de calcium (3 :1)

composants	%
déférasirox	16,66
PVP K30	16,66
DMSO	
SLS	0,03
carbonate de Ca	16,66
Cellulose PH 102	49,98
total	100

composants	%	mg/prise	mg/prise	mg/prise
déférasirox	16,66	80,0	160,0	320,0
PVP K30	16,66	80,0	160,0	320,0
DMSO				
SLS	0,03	0,2	0,3	0,6
carbonate de Ca	16,66	80,0	160,0	320,0
Cellulose PH 102	49,98	239,9	480,0	959,9
total	100	480	960	1920

Un autre aspect de l'invention fournit une étude de solubilité des formulations réalisée, les milieux utilisés sont l'eau purifiée, le milieux tamponné de pH 1,2 ; 4,5 et 6,8 à température ambiante et à 37°C.

Les résultats sont donnés dans le tableau 3 et 4 :

Nom du produit	**Solubilité dans les différents milieux (mg/ml)**			
	Eau purifiée	**pH : 1,2**	**pH : 4,5**	**pH : 6,8**
Exemple 4	0,097	0,036	0,054	0,136
Exemple 5	0,089	0,046	0,069	0,178
Exemple 3	0,217	0,075	0,112	0,184

Exemple 6	0,049	0,089	0,104	0,125
Exemple 7	0,155	0.039	0.063	0.207
Exemple 8	0,200	0,158	0,169	0,189
Exemple 9	0,261	0,144	0,258	0,265

Tableau 3 : Etude de solubilité de déférasirox ou un de ses sels acceptés dans l'eau purifiée et dans les milieux tamponnés à pH 1,2 - 4,5 et 6,8 à température ambiante.

Nom du produit	**Solubilité dans les différents milieux (mg/ml)**			
	Eau purifiée	**pH : 1,2**	**pH : 4,5**	**pH : 6,8**
Exemple 4	0,108	0,038	0,150	0,175
Exemple 5	0,021	0,048	0,086	0,196
Exemple 3	0,198	0,088	0,136	0,226
Exemple 6	0,034	0,095	0,125	0,158
Exemple 7	0,155	0,052	0,108	0,194
Exemple 8	0,175	0,112	0,300	0,301
Exemple 9	0,226	0,132	0,197	0,271

Tableau 4 : Etude de solubilité de déférasirox dans l'eau purifiée et dans les milieux tamponnés à pH 1,2 - 4,5 et 6,8 à 37 °C.

Un autre aspect de l'invention fournit une étude des cinétiques de dissolution de déférasirox ou un de ses sels accepté dans un milieu de pH 1,2 ; 4,5 ; et 6,8 et dans l'eau purifiée.

Figure 1 : Profil de dissolution comparatif des différentes formulations avec un comprimé de 125mg dans l'eau purifiée.

Figure 2: Profil de dissolution comparatif des différentes formulations contenant 90mg de déférasirox avec un comprimé de 125mg dans l'eau purifiée.

Figure 3 : Profil de dissolution comparatif des différentes formulations avec un comprimé de 125mg à pH 1,2.

Figure 4 : Profil de dissolution comparatif des différentes formulations avec un comprimé de 125mg à pH 4,5.

Figure 5 : Profil de dissolution comparatif des différentes formulations avec un comprimé de 125mg à pH 6,8.

REFERENCES

1- "Handbook of Pharmaceutical Excipients", AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, USA AND PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON.
2- CHIRNOMAS D; SMITH AL; BRAUNSTEIN J ET AL. "Deferasirox pharmacokinetics in patients with adequate versus inadequate response" BLOOD.114, 13-4009, (2009) doi:10.1182/blood-2009-05-222729.
3- WO2014136079A1 (Novartis Ag) , "Oral formulations of deferasirox"

Revendications

1- Médicament administrable par voie orale comprenant: le déférasirox ou un de ses sels pharmaceutiques acceptables, chélateur de fer, présent en une quantité de 5% à 50% en poids par rapport au poids total du médicament, le dit médicament ayant une libération réduite dans des conditions gastriques et une libération rapide à un pH neutre ou presque neutre.

2- Médicament administrable par voie orale comprenant (a) le déférasirox ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables; Et (b) au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable approprié pour la préparation d'un médicament, dans lequel le déférasirox ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est présent en une quantité de 5% à 50% en poids par rapport au poids total du médicament.

3- Médicament administrable par voie orale selon la revendication 1 sous forme de sphéroides médicamenteux, de granules pour suspension orale ou de comprimés ou toute autre forme appropriée.

4- Médicament administrable par voie orale selon la revendication 1, comprenant en outre :

   I. Au moins un diluant dans une quantité totale d'environ 10% à 80% en poids sur la base du poids total du médicament ;

   II. Au moins un véhicule de dispersion solide en quantité d'environ 5% à 50% en poids par rapport au poids total du médicament ;

   III. Au moins un tensioactif en une quantité totale d'environ 0,0% à 2% en poids sur la base du poids total du médicament;

5- Médicament selon la revendication 4, dans lequel l'agent tensioactif est choisi parmi le laurylsulfate de sodium ou un poloxamère.

6- Un médicament selon la revendication 5, dans lequel le dit tensioactif est le laurylsulfate de sodium.

7- Médicament selon la revendication 4, dans lequel le véhicule de dispersion solide est le polyethylène glycol 4000, 6000, 8000, le polyvinyl pyrolidone K-30, K-26/28, K-29/32, l'urée, les polyols, les dérivés de cellulose, les sucres, la crospovidone, les émulsifiants ou un mélange approprié.

8- Médicament selon la revendication 7, dans lequel le support est choisi parmi le polyethylène glycol 4000, 6000, 8000, le polyvinyl pyrolidone K-30, K-26/28, K-29/32, l'urée, les polyols, les dérivés de cellulose, les sucres, la crospovidone, les émulsifiants ou un mélange approprié en une proportion d'environ 1 partie à 10 parties pour une partie de déférasirox ou un sel pharmaceutiquement acceptable.

9- Médicament selon la revendication 4, dans lequel le diluant est choisi parmi la cellulose microcristalline PH 101, PH 102, PH 200, lactose monohydrate, carbonate de calcium ou un mélange acceptable.

10- Médicament selon la revendication 11, dans lequel le diluant est choisi parmi la cellulose microcristalline PH 101, PH 102, PH 200, lactose monohydrate, carbonate de calcium ou un mélange acceptable en une quantité d'environ 30% à 80% en poids sur la base du poids total du médicament.

11- Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 contenant du déférasirox ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable sous sa forme d'acide libre en une quantité d'environ 40 mg à 400 mg.

12- Procédé de fabrication du médicament selon la revendication 3 sous forme de sphéroides médicamenteux, de granules pour suspension orale ou de comprimés ou toute autre forme appropriée, comprend les étapes consistant à:

   I. Solubiliser le déférasirox ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable dans un solvant organique choisi parmi le DMSO ou un autre solvant organique acceptable;

II. Solubiliser le véhicule de dispersion solide dans un solvant organique, le DMSO ou un autre solvant organique acceptable ;

III. Mélanger les solutions obtenues en I. et II.

IV. Pulvériser la solution obtenue en III. sur un diluant choisi parmi la cellulose microcristalline PH 101, PH 102, PH 200, lactose monohydrate, carbonate de calcium ou un mélange acceptable ;

V. Evaporer le solvant organique à une température appropriée ;

13- Forme pharmaceutique oralement administrable sous des formes posologiques spécifiques comprenant 80mg , 160 mg ou 320 mg de deferasirox ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

14- Médicament administrable par voie orale selon la revendication 11, dans lequel la solubilité du déférasirox ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans des milieux aqueux à différents pH, est augmentée en utilisant une dispersion solide par la méthode d'évaporation de solvant par formation de solution solide, par rapport à une formulation de comprimé de déférasirox dispersible commercialisé.

15- Médicament administrable par voie orale selon la revendication 11, dans lequel la cinétique de dissolution de déférosirox ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable est accélérée par rapport à une formulation de comprimé déférasirox dispersible à dose plus élevée.

LES DESSINS

Figure1 :

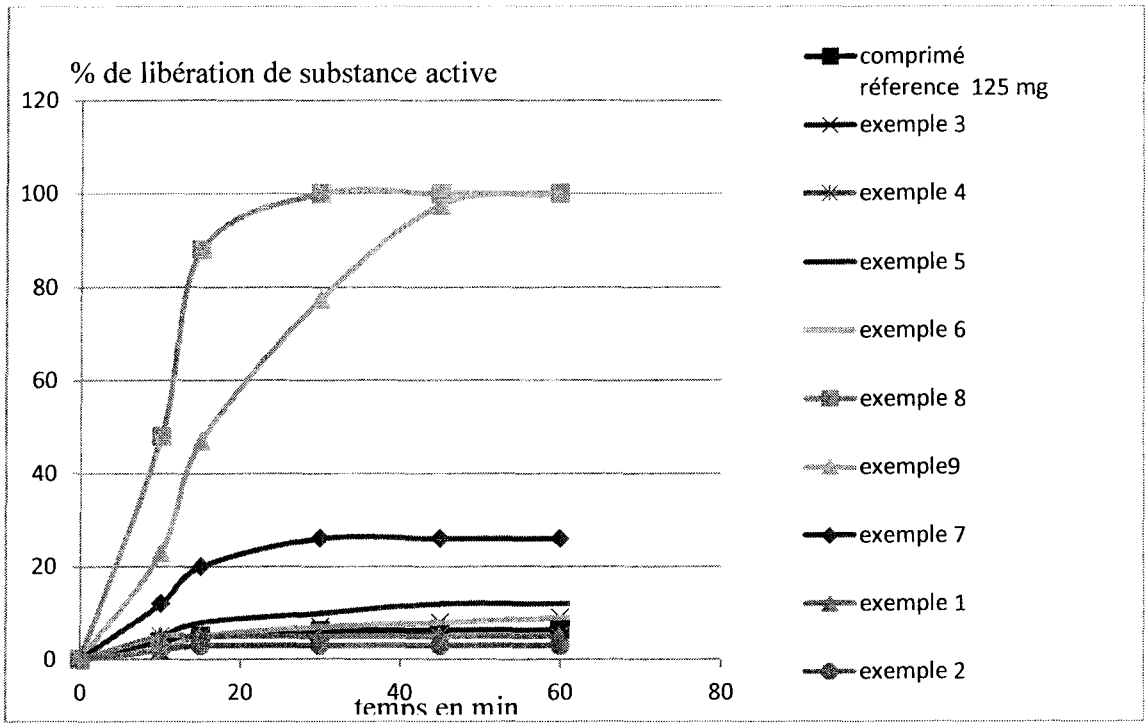


Figure2 :

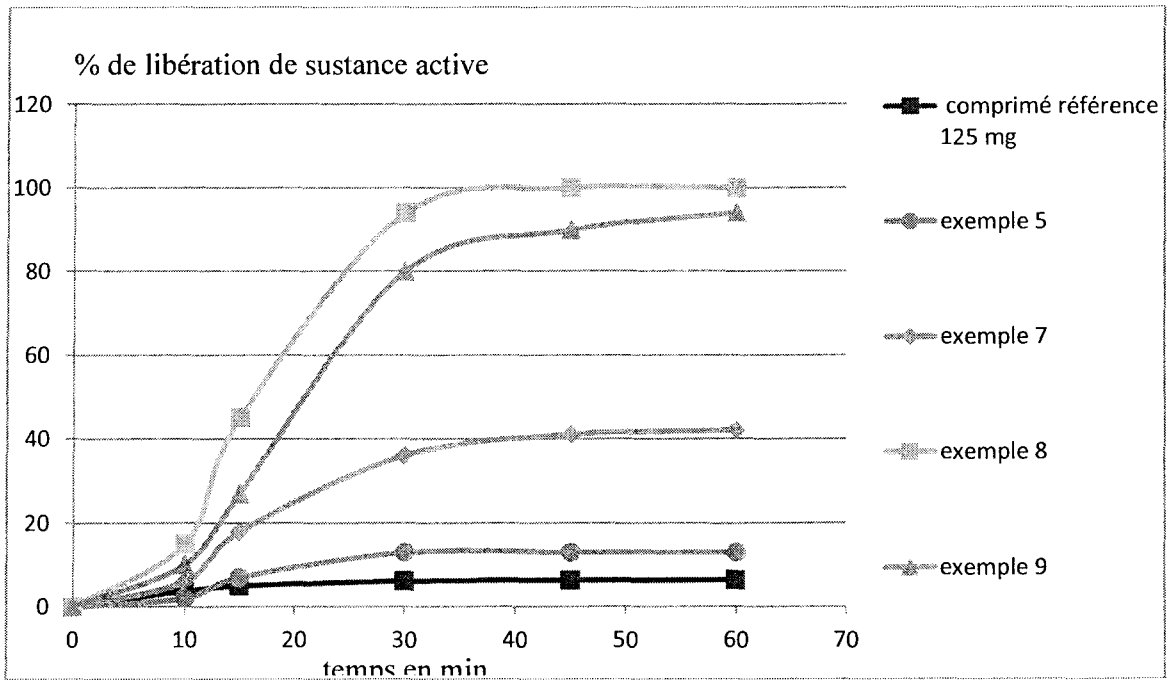


Figure3 :

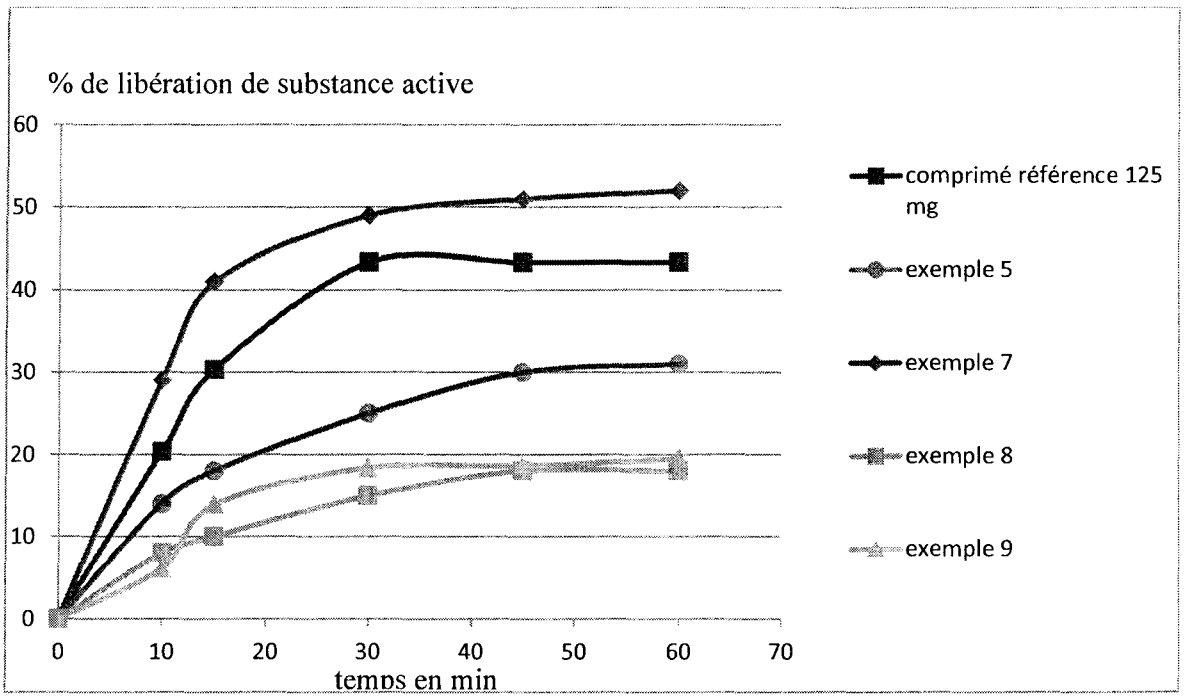


Figure 4 :

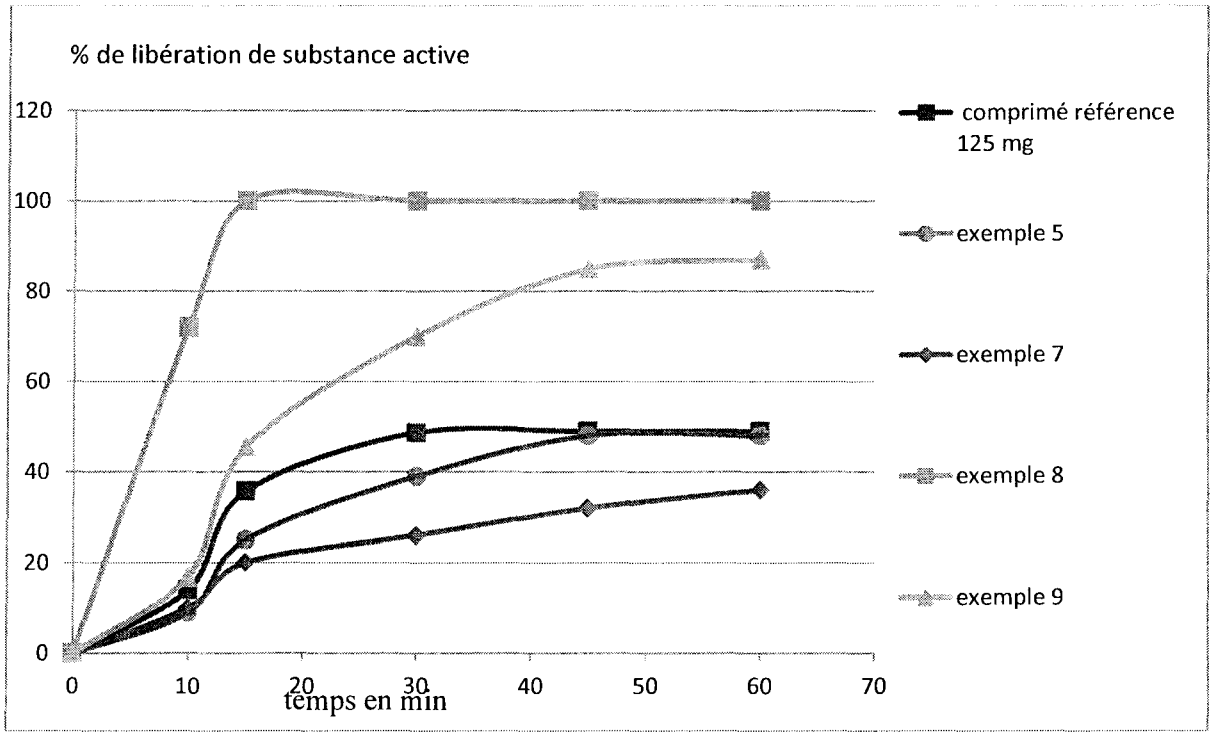
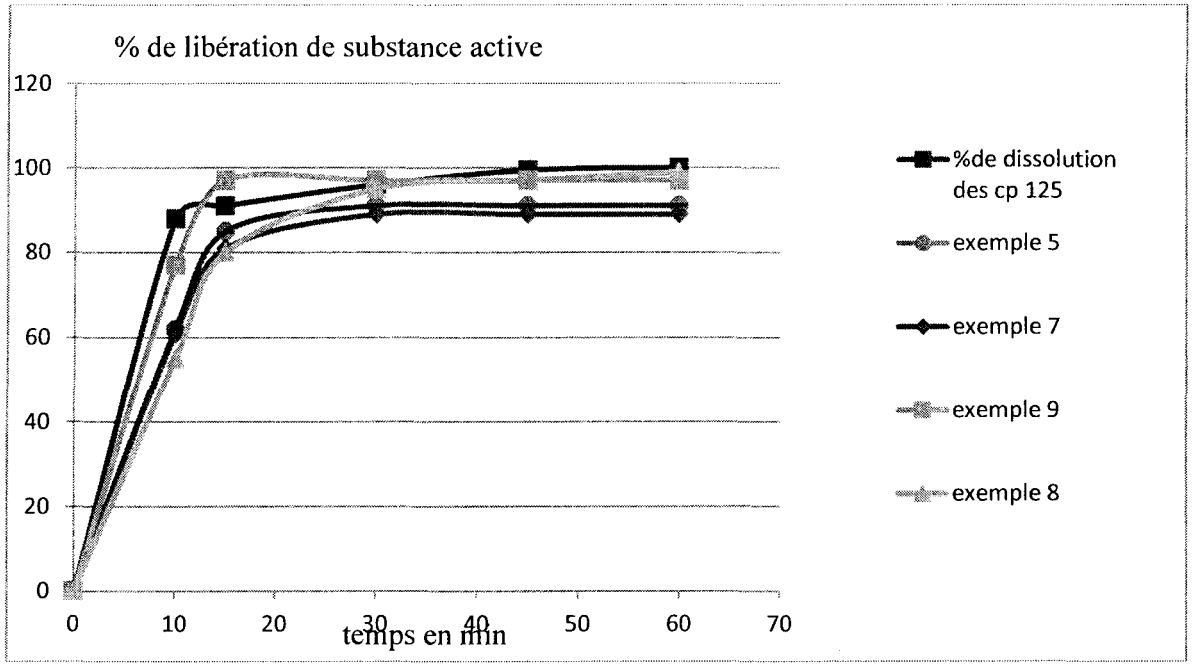


Figure 5 :


% de libération de substance active
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
70
temps en min
%de dissolution des cp 125
exemple 5
exemple 7
exemple 9
exemple 8

ABREGE DE L'INVENTION

Conformément à l'invention, il est proposé d'améliorer la solubilité dans l'eau de déférasirox ou toute autre sel pharmaceutiquement accepté par la formation de dispersions solides.

Le déferasirox est un nouveau chélateur oral de fer, il a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis en octobre 2005 pour l'utilisation en première intention, il a été synthétisé par l'équipe de Nick chez Novartis, c'était le deuxième chélateur de fer oral entré en usage clinique; Il a reçu l'autorisation de l'Union Européenne en 2002 et dans la plupart des pays en 2006.

C'est l'acide 4- [3,5-bis (2-hydroxyphényl) -1H-1,2,4-triazol-1-yl] -benzoïque, de formule chimique bute : C21H15N3O4, de masse moléculaire : 373,36 g/mol (figure 1)