



(86) 1992/01/23

(87) 1992/08/06

(45) 2001/04/24

(72) Wenzel, Udo, DE

(72) Weber, Günther, DE

(72) Metzner, Jürgen, DE

(72) Därr, Alfred, DE

(72) Freitag, Sabine, DE

(72) Flöther, Frank-Ulrich, CH

(72) Albert, Frank-Michael, DE

(72) Haase, Margit, DE

(72) Leistner, Edith, DE

(73) Isis Pharma GmbH, DE

(51) Int.Cl.⁵ A61K 31/195, A61K 9/52, A61K 47/32, A61K 9/22,
A61K 9/16

(30) 1991/01/23 (P 41 01 873.7) DE

(54) **MEDICAMENTS ADMINISTRABLES PAR VOIE ORALE, POUR
LE TRAITEMENT DE LA CARENCE EN DOPAMINE DU
SYSTEME NERVEUX CENTRAL**

(54) **ORALLY ADMINISTERABLE DRUGS FOR THE TREATMENT
OF CENTRAL DOPAMINE DEFICIENCY CONDITIONS**

(57) Forme médicamenteuse par voie orale pour le traitement de déficiences centrales en dopamine, caractérisée en ce qu'elle contient: 100 à 250 parts en poids de lévodopa; 10 à 25 parts en poids de carbidopa; un mélange de polymères composé d'alcools polyvinyliques ayant différents degrés de saponification dans une proportion de 10 à 200% par rapport à la quantité de substances actives, et ainsi qu'une quantité appropriée d'adjuvants galéniques courants, et un procédé de préparation de cette médicamenteuse.

2101164

ABRÉGÉ

Forme médicamenteuse par voie orale pour le traitement de déficiences centrales en dopamine, caractérisée en ce qu'elle contient: 100 à 250 parts en poids de lévodopa; 10 à 25 parts en poids de carbidopa; un mélange de polymères composé d'alcools polyvinyliques ayant différents degrés de saponification dans une proportion de 10 à 200% par rapport à la quantité de substances actives, et ainsi qu'une quantité appropriée d'adjuvants galéniques courants, et un procédé de préparation de cette médicamenteuse.

MÉDICAMENTS ADMINISTRABLES PAR VOIE ORALE, POUR LE TRAITEMENT
DE LA CARENCE EN DOPAMINE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Champ d'application de l'invention.

L'invention concerne une forme médicamenteuse par voie orale qui contient une combinaison de lévodopa et de carbidopa dans des rapports définis ainsi qu'un procédé pour sa préparation. L'invention est exploitable dans l'industrie pharmaceutique et sert à fournir un médicament à utiliser dans la thérapie de la maladie de Parkinson.

Contexte technique connu.

La fréquence des troubles graves du système moteur - le syndrome dit de Parkinson - augmente avec l'âge. La déficience cérébrale en dopamine, un neuromédiateur nécessaire pour le système moteur extrapyramidal dans les ganglions de la base du cerveau du malade, en particulier, dans le corps strié, par suite d'une dégénération de la voie nigrostriée d'étiologie inconnue entraîne un déséquilibre entre les systèmes neuromédiateurs cholinergiques et dopaminergiques qui contrôlent la motricité. Une substitution de l'amine biogène manquante peut être assurée en amenant la lévodopa, son précurseur à franchir la barrière hémato-encéphalique, lequel est alors recueilli dans les neurones dopaminergiques et décarboxylé en dopamine [Birkmayer, Hornkiewicz, Wien. Klin. Wochenschrift 73 (1961), 787]. Il est connu que la dopadécarboxylation périphérique de la lévodopa est largement réprimée par voie

orale simultanée d'un inhibiteur de décarboxylase approprié tel que la carbidopa (brevets DE-PS 30 12 602, US-PS 3 769 424) ou le bensérazide (DE-PS 32 35 093), ce qui entraîne une augmentation marquée du taux sérique de 5 lévodopa permettant une réduction sensible de la dose nécessaire thérapeutiquement et une réduction correspondante des effets secondaires gastro-intestinaux et cardio-vasculaires.

La préparation de gélules, dragées et comprimés - 10 assimilables par l'estomac - contenant de la lévodopa et de la carbidopa (GB-PS 1 243 474, US-PS 4 424 235, BE-PS 894 376) est connue. Par ailleurs, il est connu que, jusqu'à présent, les normes internationales exigent 15 uniquement une libération in vitro très rapide (USP XXI). Sont également connues des méthodes de préparation de médicaments desquels les substances actives lévodopa et 20 carbidopa sont libérées lentement et simultanément. Ces médicaments peuvent, par exemple, être des matrices polymères (EP-PS 0 253 490, EP-PS 0 320 051), des granulés (DE-PS 3 841 955, EP-PS 0 260 236, EP-PS 0 324 947) ou des comprimés en plusieurs couches (EP-PS 0 302 693, EP-PS 0 314 206).

Par ailleurs, il est connu que la transformation 25 sous forme médicamenteuse d'une substance active ou d'un mélange de substances actives est un moyen essentiel pour influencer la biodisponibilité. Elle est simultanément une méthode permettant, par des adjuvants pharmacologiques

appropriés, de mettre en oeuvre des doses très faibles de substances actives afin, par exemple, de contrer les incompatibilités médicamenteuses dans les mélanges de substances actives ou de garantir la stabilité chimique d'une ou plusieurs substances. Par ailleurs, différents procédés de préparation de comprimés sont connus et leur objet est de transformer en comprimés dans des conditions techniques des substances actives pulvérulentes ou des mélanges de substances actives pulvérulentes et d'adjuvants pharmacologiques. Il est connu que l'addition d'adjuvants pharmacologiques appropriés aux substances actives ou aux mélanges substances actives-adjuvants permet d'influencer et de modifier les propriétés des compositions, telles que la stabilité, la capacité de charge électrostatique, la fluidité et la capacité de production sous forme de comprimés ainsi que la biodisponibilité. De même, est également décrit le remplissage de gélules de gélatine dure, notamment par des mélanges pulvérulents, grains ou granulés contenant des substances actives. En outre, il est connu que l'addition d'alcools polyvinyliques permet un retard significatif de la libération des substances actives (DD-WP A 61 K/309487.4; U. Meyer, Diss., Berlin 1977) et que l'alcool polyvinylique permet de préparer des comprimés solides qui se décomposent généralement rapidement (W. Rietschel, "Die Tablette", 104, Aulendorf, 1966).

Description.

La variabilité parfois considérable des symptômes

cliniques de la maladie de Parkinson exige une thérapie
médicamenteuse sensible, individuelle et susceptible de
régulation. D'une part, le thérapeute doit disposer de
formes médicamenteuses qui, par une libération totale
5 immédiate des substances actives lévodopa et carbidopa,
compensent les déficiences en médiateurs enregistrées en
cours de journée et assurent ainsi une amélioration rapide
de l'état général du patient. D'autre part, des effets
secondaires indésirés et désagréables qui affectent
10 considérablement le bien-être apparaissent chez un grand
nombre de patients par suite de la libération massive de
substance active d'une thérapie de longue durée, entraînant
des taux élevés de lévodopa dans le plasma.

L'invention a pour objet de développer une forme
15 médicamenteuse par voie orale ainsi qu'un procédé pour sa
préparation qui permet de préparer, à partir de lévodopa et
de carbidopa, des comprimés et des gélules dont les
substances actives sont retenues au cours d'une période
d'afflux d'environ 30 à 45 minutes et, pendant un laps de
20 temps ultérieur souhaité, sont totalement et régulièrement
libérées, toutefois sans retard significatif. Cet objet est
atteint selon l'invention par le fait que 100 à 250 parts
en poids de lévodopa et 10 à 25 parts en poids de carbidopa
sont mis en association avec un mélange de polymères composé
25 d'un alcool polyvinylique de différents degrés de saponifi-
cation ou d'un alcool polyvinylique totalement saponifié
ayant une teneur résiduelle en acétyle différente de zéro ou
d'un alcool polyvinylique partiellement saponifié dans une proportion

de 10 à 200% par rapport à la quantité de substances actives. Des adjuvants galéniques courants sont ajoutés à ce mélange polymères-substances actives dans une quantité telle qu'elle permet de préparer respectivement la forme
5 médicamenteuse d'une manière connue, par exemple, par compression en comprimés directe, par compression en comprimés après granulation avec un liant approprié ou par remplissage de gélules en gélatine dure.

Les alcools polyvinyliques utilisés sont, de
10 préférence, des produits du commerce dont les valeurs K [Fikentscher, Cellulosechemie 13 (1932), 58] se situent, pour les alcools polyvinyliques totalement saponifiés, dans une gamme de 40 à 59 et, pour les alcools polyvinyliques partiellement saponifiés, dans une gamme de 50 à 59. Sont
15 particulièrement recommandés les alcools polyvinyliques totalement saponifié avec une teneur en acétyle de 0 à 3%, une masse molaire moyenne de 60 000 à 80 000, une superficie totale de 0,1 m² par g à 0,18 m² par g et les
20 alcools polyvinyliques partiellement saponifiés avec une teneur en acétyle de 10 à 18%, une masse molaire moyenne de 80 000, une surface totale de 0,5 m² par g à 0,69 m² par g et un volume spécifique des pores de 0,2 cm³ par g à 0,36 cm³ par g.

Il a été découvert avec surprise que le mélange
25 selon l'invention des adjuvants et substances actives et la mise en oeuvre par technologie pharmaceutique simple ainsi possible permet d'atteindre l'objet. En outre, il a été

découvert avec surprise que, par le procédé selon l'invention, on obtient par la mise en oeuvre de combinaisons d'alcools polyvinyliques présentant différentes teneurs résiduelles en acétate, des formules médicamenteuses de lévodopa/carbidopa, qui libèrent totalement et rapidement les substances actives mais dont la libération peut au besoin être modifiée ou dirigée dans la phase d'afflux. Le procédé selon l'invention fournit une forme médicamenteuse qui libère les deux substances actives rapidement et en un laps de temps déterminé dans des rapports définis et assure ainsi une biodisponibilité optimale de carbidopa, inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique et de la lévodopa, précurseur de la dopamine. Pour différents groupes de patients, il est dès lors possible de préparer des formes médicamenteuses possédant des rapports de libération optimaux avec un minimum de mise en oeuvre. La forme médicamenteuse décrite permet donc de répondre, en fonction des symptômes cliniques, aux exigences de l'utilisation de formes médicamenteuses lévodopa/carbidopa avec une libération immédiate et complète ou initialement retardée.

EXEMPLES D'EXECUTION.EXEMPLES 1-12.-

La lévodopa est mélangée avec de la carbidopa, un alcool polyvinylique totalement saponifié ayant une teneur en acétate vinylique de 2,5%, une masse molaire moyenne de 70 000, une superficie totale de 0,14 m² par g et une valeur K de 55, désigné ci-après PVA 1, un alcool polyvinylique partiellement saponifié ayant une teneur en acétyle de 15%, une masse molaire moyenne de 80 000, une superficie totale de 0,57 m² par g, un volume spécifique des pores de 0,3 cm³ par g et une valeur K moyenne de 55, ci-après désigné PVA 2 et du stéarate de magnésium et le tout est pressé directement en comprimés avec une force de compression de 10 - 50 kN.

15 Composition étudiée des comprimés : tableau I.

Libération in vitro des substances actives : tableau II.

EXEMPLE 13.-

250 g de lévodopa, 25 g de carbidopa, 25 g d'un alcool polyvinylique totalement saponifié ayant une teneur en acétyle de 3%, une masse molaire moyenne de 60 000, une superficie totale de 0,104 m² par g et une valeur K de 45, 100 g de poudre de cellulose avec un spectre de granulation de <0,16 mm (≥ 65%) et <0,05 mm (10 à 30%) et 5 g de stéarate de magnésium sont mélangés et granulés avec 100 ml d'une solution de gélatine à 2% dans un granulateur à lit fluidisé à 60°C et séchés jusqu'à une teneur résiduelle en eau de 3 à 4%. Les granulés sont amenés par

criblage subséquent à un diamètre maximal des granulés de 1,2 mm et pressés en comprimés d'une masse nominale de 407 mg sous une force de compression de 10 - 50 kN.

Libération in vitro des substances actives : tableau II.

5 EXEMPLE 14.-

250 g de lévodopa, 25 g de carbidopa, 94 g de poudre de cellulose avec un spectre de granulation de <0,16 mm (\geq 65%) et <0,05 mm (10 à 30%), 3 g de dioxyde de silicium et 51 g de PVA 1 sont mélangés dans un granulateur
10 à lit fluidisé, aspergés par 10 ml d'une solution aqueuse à 20% d'acide citrique, granulés avec 150 ml d'une solution aqueuse à 5% de PVA 1 et séchés simultanément à une température de 60°C jusqu'à une teneur résiduelle en eau de 3 à 4%. Le produit granulé est amené par criblage à un
15 diamètre maximal des particules de 1,2 mm, mélangé avec 30 g de talc et 5 g de stéarate de magnésium pendant 15 minutes et pressé en comprimés d'une masse nominale de 440 mg sous une force de compression de 10 à 50 kN.

Libération in vitro des substances actives : tableau II.

20 EXEMPLE 15.-

100 g de lévodopa, 25 g de carbidopa, 16 g de PVA 1, 5 g de PVA 2 et 3 g de dioxyde de silicium sont mélangés dans un granulateur à lit fluidisé, aspergés avec 10 ml d'une solution à 20% d'acide citrique et granulés avec
25 75 ml d'une solution aqueuse à 10% de PVA 1 et séchés simultanément à une température de 60°C jusqu'à une teneur résiduelle en eau de 3 à 4%. Le produit granulé est amené

par criblage à un diamètre maximal des granulés de 1,00 mm, mélangé avec 90 g de poudre de cellulose ayant un spectre de granulation de $<0,16$ mm ($\geq 65\%$) et $<0,05$ mm (10 à 30%), avec 10 g de talc et 2 g de stéarate de magnésium pendant 5 15 minutes et 260 mg du produit ainsi obtenu sont amenés à remplir une gélule en gélatine dure.

Libération in vitro de la substance active : tableau II.

TABLEAU I

Exemple	Levodopa	Carbidopa	PVA 1	PVA 2	Stéarate de magnésium
	mg	mg	mg	mg	mg
1	100	10	100	10	5
2	100	25	100	25	5
3	150	15	150	15	5
4	250	25	250	25	5
5	250	25	25	100	5
6	250	25	125	0	5
7	250	25	0	125	5
8	250	25	100	25	5
9	100	25	2,5	10	5
10	100	25	12,5	50	5
11	100	25	25	100	5
12	100	25	50	200	5

TABLEAU II

	Levodopa				Carbidopa				
Temps Min.	15	30	45	60	15	30	45	60	
Ex.	Substance active %								
5	1	82,3	95,4	99,0	101,0	81,4	93,5	99,2	100,0
	2	85,2	93,1	100,3	-	83,2	91,5	98,7	-
	3	83,6	94,4	100,1	-	84,7	86,4	99,0	-
	4	89,6	97,7	100,5	-	85,3	97,6	100,4	-
	5	42,1	69,2	86,9	100,2	33,6	70,4	91,2	98,0
10	6	87,3	98,1	100,0	-	86,7	87,2	103,0	-
	7	35,2	45,4	70,9	82,9	34,9	46,6	69,2	80,1
	8	74,7	86,3	95,1	103,0	74,2	83,3	98,4	-
	9	47,2	75,5	93,7	98,3	42,9	75,1	92,8	98,4
	10	43,6	73,5	100,0	-	40,2	73,0	92,9	98,7
15	11	32,4	44,2	59,4	68,3	30,7	40,3	53,6	61,4
	12	27,7	38,6	53,1	64,8	28,6	37,4	51,1	65,8
	13	74,3	98,6	102,0	-	87,0	100,0	-	-
	14	89,2	92,1	93,0	94,2	85,2	90,4	92,6	95,4
	15	86,4	94,1	98,9	99,7	84,8	92,3	98,1	100,1

Dans les exemples 7, 11 et 12, la libération de la substance active a été testée pendant 60 minutes supplémentaires :

Exemple	Levodopa		Carbidopa	
	90 min	120 min	90 min	120 min
5 7	103,0	-	100,0	-
11	85,6	99,1	86,3	102,2
12	86,4	100,0	84,5	98,6

R E V E N D I C A T I O N S

 1.- Forme médicamenteuse par voie orale pour le traitement de déficiences centrales en dopamine avec libération de substances actives dans la phase d'afflux contrôlée selon les besoins, caractérisée en ce que la forme
 5 médicamenteuse est un mélange composé de :

100 à 250 parts en poids de lévodopa;
 10 à 25 parts en poids de carbidopa, et
 10 à 200% par rapport à la quantité de substances

actives :

10 a) d'un mélange de polymères composé d'alcools polyvinyliques de différents degrés de saponification

ou

b) d'un alcool polyvinylique totalement saponifié ayant une teneur résiduelle en acétyle différente de zéro

15

ou

c) d'un alcool polyvinylique partiellement saponifié ledit mélange comprenant aussi une quantité appropriée d'adjuvants galéniques courants.

20 2.- Forme médicamenteuse selon la revendication 1, caractérisée en ce que le mélange de polymères se compose :

d'alcools polyvinyliques totalement saponifiés,

et

25 d'alcools polyvinyliques partiellement saponifiés.

3.- Forme médicamenteuse selon la revendication 2, caractérisée en ce que le mélange de polymères se compose :

d'un alcool polyvinylique totalement saponifié,

30 et

d'un alcool polyvinylique partiellement saponifié.

4.- Forme médicamenteuse selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'alcool

2101164

polyvinylique totalement saponifié ayant une teneur résiduelle en acétyle différente de zéro possède :

une teneur résiduelle en acétyle pouvant atteindre 3%,

5 une masse molaire moyenne de 60 000 à 80 000 et une superficie totale de 0,1 m² par g à 0,18 m² par g.

5.- Forme médicamenteuse selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'alcool polyvinylique partiellement saponifié possède :

10 une teneur résiduelle en acétyle de 10 à 18%; une masse molaire moyenne de 80 000; une superficie totale de 0,5 m² par g à 0,69 m² par g, et

15 un volume spécifique des pores de 0,2 cm³ par g à 0,36 cm³ par g.

6.- Forme médicamenteuse selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'alcool polyvinylique totalement saponifié possède :

20 une teneur résiduelle en acétyle pouvant atteindre 3%,

une masse molaire moyenne de 60 000 à 80 000, et une superficie totale de 0,1 m² par g à 0,18 m² par g,

25 et l'alcool polyvinylique partiellement saponifié possède :

une teneur résiduelle en acétyle de 10 à 18%; une masse molaire moyenne de 80 000; une superficie totale de 0,5 m² par g à 0,69 m² par g, et

30 un volume spécifique des pores de 0,2 cm³ par g à 0,36 cm³ par g.

7.- Procédé de préparation d'une forme médicamenteuse selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'un mélange se compose de :

35 100 à 250 parts en poids de lévodopa; 10 à 25 parts en poids de carbidopa, et

10 à 200% par rapport à la quantité de substances actives :

a) d'un mélange de polymères composé d'alcools polyvinyliques de différents degrés de saponification

5 ou

b) d'un alcool polyvinylique totalement saponifié ayant une teneur résiduelle en acétyle différente de zéro

ou

c) d'un alcool polyvinylique partiellement saponifié est préparé et en ce que ce mélange est traité avec une quantité appropriée d'adjuvant galénique courant d'une manière connue.

8.- Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le mélange de polymères se compose :

15 d'alcools polyvinyliques totalement saponifiés, et

d'alcools polyvinyliques partiellement saponifiés.

9.- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le mélange de polymères se compose :

20 d'un alcool polyvinylique totalement saponifié, et

d'un alcool polyvinylique partiellement saponifié.

10.- Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'alcool polyvinylique totalement saponifié ayant une teneur résiduelle en acétyle différente de zéro possède :

30 une teneur résiduelle en acétyle pouvant atteindre 3%,

une masse molaire moyenne de 60 000 à 80 000, et une superficie totale de 0,1 m² par g à

0,18 m² par g.

11.- Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'alcool polyvinylique partiellement saponifié possède :

- une teneur résiduelle en acétyle de 10 à 18%,
une masse molaire moyenne de 80 000;
une superficie totale de 0,5 m² par g à
0,69 m² par g, et
- 5 un volume spécifique des pores de 0,2 cm³ par g
à 0,36 cm³ par g.
- 12.- Procédé selon la revendication 9,
caractérisé en ce que l'alcool polyvinylique totalement
saponifié possède :
- 10 une teneur résiduelle en acétyle pouvant
atteindre 3%;
- une masse molaire moyenne de 60 000 à 80 000, et
une superficie totale de 0,1 m² par g à
0,18 m² par g
- 15 et l'alcool polyvinylique partiellement saponifié possède :
- une teneur résiduelle en acétyle de 10 à 18%;
une masse molaire moyenne de 80 000;
une superficie totale de 0,5 m² par g à
0,69 m² par g, et
- 20 un volume spécifique des pores de 0,2 cm³ par g
à 0,36 cm³ par g.