



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1000661A4

NUMERO DE DEPOT : 8700679

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 07 Mars 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 18 Juin 1987 à 10h00
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SANDOZ S.A.
Lichtstrasse 35, 4002-BALE(SUISSE)

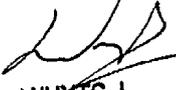
représenté(e)(s) par : WYMANN Gérard, SANDOZ A.G., Lichtstrasse 35
- CH 4002 BASEL SUISSE.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE KETOTIFENE.

Priorité(s) 21.06.86 DE DEA 3620830

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 07 Mars 1989
PAR DELEGATION SPECIALE :


WUYTS L.
Directeur.

Nouvelles compositions pharmaceutiques à base de kétotifène

La présente invention a pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques contenant, comme principe actif, la 4-(1-méthyl-4-pipéridylidène)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophène-10(9H)-one, également connue sous le nom de kétotifène, et spécialement les compositions qui se présentent sous une forme à libération modifiée et/ou prolongée.

Le kétotifène est décrit dans le brevet allemand n° 2.111.071. Il possède des propriétés anti-anaphylactiques et anti-histaminiques et est utilisé en thérapeutique par exemple pour la prophylaxie de l'asthme et le traitement des allergies. Le kétotifène est généralement administré deux fois par jour; pour les adultes, la dose unitaire est de 1 mg.

On ne trouve dans la littérature aucune indication d'une formulation à base de kétotifène qui permettrait d'obtenir un effet thérapeutique satisfaisant par administration une seule fois par jour d'une dose unitaire.

Après des recherches approfondies sur les propriétés biopharmaceutiques et physiques du kétotifène et de longs essais avec des compositions à base de kétotifène, la demanderesse a trouvé maintenant des compositions pharmaceutiques à base de kétotifène permettant une prise quotidienne unique par voie orale.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention permettent pour la première fois l'administration du kétotifène une seule fois par jour. Ces compositions pharmaceutiques sont particulièrement indiquées pour la prophylaxie de l'asthme. Les crises d'asthme se déclenchent de manière inattendue, assez fréquemment très tôt le matin. Les compositions pharmaceutiques de l'invention fournissent un taux de kétotifène efficace

pendant de longues périodes et permettent de protéger le malade contre les crises d'asthme.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention permettent de ralentir la vitesse d'absorption du
5 kétotifène tout en maintenant une absorption élevée. De manière inattendue, les fluctuations des taux plasmatiques de kétotifène observées lors de l'administration à l'état d'équilibre des compositions pharmaceutiques de l'invention sont faibles. De plus, l'administration
10 des compositions pharmaceutiques de l'invention ne provoque, de manière inattendue, que de rares effets secondaires.

La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique à base de kétotifène à
15 administrer par voie orale, adaptée pour une prise quotidienne unique. Il s'agit d'une formulation sous forme de dose unitaire contenant de préférence 2 mg de kétotifène. La composition pharmaceutique se présente de préférence sous forme d'une matrice.

20 La biodisponibilité des compositions pharmaceutiques de l'invention peut être déterminée selon les méthodes habituelles, par exemple par une méthode de dosage radioimmunologique spécifique permettant de mesurer la concentration de médicament dans le plasma
25 sanguin.

Ce dosage radioimmunologique est basé sur l'obtention d'un anticorps polyclonal du kétotifène obtenu chez le mouton par l'intermédiaire d'un conjugué qui est formé par réaction de Mannich du dérivé déméthylé
30 du kétotifène avec les groupes amino libres de l'albumine bovine en tant que protéine. Le titre de l'anticorps obtenu est de 1:8000. Dans cette méthode, on utilise du kétotifène marqué par du tritium en position 6. Le

principe de la méthode est basé sur une compétition sur les sites de liaison de l'anticoprps du produit radioactif et de son homologue non radioactif. A l'équilibre, la séparation du produit libre et du produit lié est réalisée à l'aide d'une solution contenant du charbon actif et du dextrane. La radioactivité totale de la fraction liée peut être mesurée ensuite par scintillation liquide.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique à prise quotidienne unique par voie orale qui contient du kétotifène et qui, après administration, possède un temps de séjour moyen (MRT ou mean residence time) du kétotifène dans le plasma compris entre 24 et 28 heures.

On administre de préférence 2 mg de kétotifène. La valeur du MRT est de préférence comprise entre 25 et 27 heures.

La valeur du MRT d'un principe actif dans le plasma sanguin constitue l'une des méthodes reconnues permettant de déterminer le ralentissement de l'absorption d'un principe actif. Cette valeur du MRT est utilisée lors de la comparaison de deux formulations d'un même principe actif pour évaluer leurs vitesses d'absorption respectives in vivo.

La valeur du MRT est définie par la formule

$$\frac{\int_0^{\infty} C(t) \cdot t \cdot dt}{\int_0^{\infty} C(t) \cdot dt}$$

dans laquelle $C(t)$ représente la concentration de principe actif dans le plasma à l'instant t .

Les concentrations désirées de plasma sont analysées de préférence par rapport à la concentration

maximale et minimale de principe actif (Cmax et Cmin) dans des études de biodisponibilité à l'état d'équilibre (soit réelles, voir exemple 7, soit simulées, voir exemple 6) par rapport aux valeurs correspondantes pour les formes témoins.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique à prise quotidienne unique par voie orale contenant du kétotifène qui, lorsqu'elle est administrée à l'état d'équilibre, possède un rapport Cmax / Cmin de 1,2 à 2,3, par exemple de 2,3.

Le rapport Cmax/Cmin est de préférence compris entre 1,4 et 2,0.

Les concentrations de kétotifène dans le plasma obtenues après administration 1 fois par jour peuvent être comparées à des formes classiques de kétotifène à administrer deux fois par jour, par exemple des comprimés et/ou des gélules. Ces formes témoins sont administrées dans les essais de biodisponibilité à l'état d'équilibre toutes les 12 heures en utilisant la moitié de la dose quotidienne de kétotifène.

Les valeurs Cmax et Cmin peuvent être comparées pour les compositions pharmaceutiques soumises à l'essai. La Cmax relative est de préférence comprise entre 0,5 et 1,3, en particulier entre 0,7 et 1,1. La Cmin relative est de préférence de l'ordre de 0,6 à 1,3, par exemple de 1,1.

Si on le désire, la biodisponibilité relative par rapport à une formulation classique peut être déterminée sous forme d'un quotient, par exemple AUC par mg de dose (composition selon l'invention à libération modifiée)

AUC par mg de dose (forme témoin)

où AUC représente l'aire sous la courbe extrapolée à

l'infini, par exemple en mesurant de 0 à 33 heures puis en continuant d'extrapoler (voir exemple 5 ci-après) dans le cas d'une dose unique. Pour un essai à l'état d'équilibre on mesure l'AUC de 0 à 24 heures.

5 La biodisponibilité relative est de préférence comprise entre 70 et 125%, en particulier entre 80 et 105%.

La demanderesse a également trouvé que les compositions pharmaceutiques contenant du kétotifène peuvent être caractérisées par leurs valeurs de libération observées in vitro.

Selon un autre aspect, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique qui contient du kétotifène et qui présente in vitro les pourcentages de libération suivants de kétotifène, déterminés selon la méthode au panier tournant à 120 tours /min. à 37°C dans 500 ml de HCl 0,1 N, le pH étant amené à 6,8 après 120 minutes:

5 à 20% après 15 minutes,
10 à 25% après 30 minutes,
20 15 à 40% après 60 minutes,
25 à 60% après 120 minutes, par exemple 35-50%,
35 à 70% après 180 minutes,
40 à 75% après 240 minutes,
45 à 80% après 300 minutes.

25 Selon un autre aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique à administrer par voie orale qui contient du kétotifène et qui présente in vitro les pourcentages de libération suivants de kétotifène, déterminés selon la méthode à la palette tournante à 50 tours/min. à 37°C dans 500 ml d'eau distillée:

de 10 à 30% après 120 minutes
de 20 à 50% après 240 minutes
de 30 à 60% après 360 minutes
de 40 à 75% après 480 minutes

de 55 à 90% après 720 minutes
de 70 à 95% après 960 minutes
de 80 à 100% après 1440 minutes.

Selon un autre aspect, la présente invention
5 a pour objet une composition pharmaceutique à administrer
par voie orale qui contient du kétotifène et qui présente
in vitro les pourcentages de libération suivants de
kétotifène, déterminés selon la méthode à la palette tournante
à 120 tours/min. à 37°C dans 500 ml de HCl 0,1N, le
10 pH étant amené à pH 6,8 après 120 min.:

de 10 à 20% après 15 minutes
de 15 à 25% après 30 minutes
de 25 à 35% après 60 minutes
de 35 à 50% après 120 minutes
15 de 40 à 55% après 150 minutes
de 45 à 60% après 180 minutes.

Les résultats ci-dessus des pourcentages de
libération obtenus avec les deux premières méthodes sont
préférés. Les pourcentages de libération in vitro peuvent
20 être déterminés selon les méthodes habituelles, par
exemple selon les méthodes à la palette tournante et au
panier tournant décrites dans la pharmacopée XX des
Etats-Unis. La libération de kétotifène peut également
être déterminée par chromatographie liquide HPLC ou par
25 spectroscopie UV.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention
peuvent être préparées avec des excipients pharmaceu-
tiques classiques, un excipient au moins devant agir
comme modificateur de libération et/ou d'absorption
30 du kétotifène.

On peut utiliser une grande variété d'excipients
pharmaceutiques. Les combinaisons d'excipients pharma-
ceutiques spécifiques et les quantités relatives présentes

peuvent être déterminées par des essais de routine.

Le kétotifène est présent de préférence sous forme de sel d'addition d'acide, en particulier d'hydrogénéofumarate . Si on le désire, on peut utiliser la base libre.

Selon un autre aspect, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique à administrer par voie orale contenant du kétotifène dans une matière lipophile.

L'invention concerne également un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique à prise quotidienne unique par voie orale contenant du kétotifène, procédé selon lequel on mélange et, si on le désire, on granule le kétotifène avec une matière lipophile, de préférence une matière grasse, et on transforme le tout en une formulation sous forme de dose unitaire, de préférence sous forme de comprimés.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être préparées selon les méthodes habituelles, par exemple celles utilisées pour obtenir des formulations à libération prolongée. On peut utiliser les techniques de granulation et d'enrobage employées dans ce domaine.

La matière lipophile est de préférence une matière grasse. Les matières grasses préférées comprennent le palmitate de cétyle et spécialement les esters du glycérol avec des acides gras comme les acides palmitique et stéarique. La matière grasse est de préférence un palmitato-stéarate du glycérol, de préférence le ditripalmito stéarate. Elle contient de préférence environ 40% de triesters du glycérol avec les acides palmitique et stéarique , 45% de (di)esters partiels du glycérol avec les acides palmitique et stéarique , 14% de monoester du glycérol avec l'acide stéarique et environ

1% de glycérol. Un tel produit est disponible sur le marché et commercialisé par exemple sous la marque Precirol, par exemple Precirol Ato-5, par la société Gattefossé, France.

La matière grasse se trouve de préférence dans une matrice. Les compositions particulièrement préférées sont celles contenant une quantité élevée de matière grasse, par exemple dans un rapport du kétotifène à la matière grasse d'environ 1:10 à environ 1:30, par exemple de 1:20 à 1:25.

Les compositions de l'invention peuvent se présenter sous forme de doses unitaires. Elles peuvent se présenter sous forme de capsules ou de gélules. De préférence, il s'agit d'une composition appropriée pour la mise sous forme de comprimés. Dans ce but, le kétotifène et la matière grasse se présentent de préférence sous forme de granulés. Ces granulés contiennent avantageusement un diluant ou une substance de remplissage destinés à régler la vitesse de libération, comme le lactose, l'amidon, par exemple l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, etc. Si on le désire, la composition peut contenir de l'oxyde de fer.

Le granulé de matière grasse est mélangé de préférence avec un granulé placebo contenant des agents favorisant la compression. Le granulé placebo peut également contenir un agent qui aide à former le comprimé, qui améliore l'écoulement des particules dans la machine à fabriquer les comprimés et qui peut être utilisé pour modifier légèrement les caractéristiques de libération du kétotifène. Le granulé placebo contient de préférence une substance de remplissage comme le lactose. On peut aussi utiliser le phosphate de calcium et le sulfate de calcium. Le granulé contient de préférence un agent de désintégration comme l'amidon, en particulier

l'amidon de maïs, ainsi qu'un agent liant comme la poly-
vinylpyrrolidone. Le granulé placebo contient de
préférence un autre agent liant ralentissant la désin-
tégration de la structure, par exemple

5 un dérivé de la cellulose comme l'hydroxypropylméthyl-
cellulose ou, en particulier, l'éthylcellulose.

L'éthylcellulose contient de préférence de
2,4 à 2,5 groupes hydroxy par reste glucose. L'éthyl-
cellulose a de préférence une viscosité de 4 à 22,
10 de préférence 7 cps, dans une solution à 5%.

Les comprimés peuvent être préparés selon
les méthodes habituelles. Le granulé de matière grasse
peut être préparé par mélange des composants, tamisage,
granulation à une température légèrement plus élevée,
15 par exemple à environ 50°C, refroidissement à environ
20 à 40°C, et tamisage ou broyage de la masse obtenue.
On peut préparer le granulé placebo par exemple en
procédant de manière analogue à celle décrite dans
la demande de brevet allemand n° 2.426.811. On prépare
20 le granulé placebo par exemple par mélange des composants,
tamisage, granulation par exemple avec de l'éthanol,
séchage et tamisage. Le granulé de matière grasse et
le granulé placebo peuvent ensuite être mélangés.

Pour faciliter la mise en comprimés, le granulé
25 de matière grasse et le granulé
placebo sont de préférence enrobés d'une phase externe
lubrifiante. Si on le désire, on peut enrober l'un
des granulés avec au moins une partie ou certains
des composants d'une phase externe avant de le mélanger
30 à l'autre granulé. On effectue ensuite un autre enrobage
pour obtenir la phase externe complète.

Comme exemple de lubrifiant préféré, on peut citer le
stéarate de magnésium. Le granulé peut contenir un

agent d'écoulement, de préférence la silice colloïdale. La silice est de préférence sous forme amorphe. Elle est disponible sur le marché sous la marque Aerosil. Si on le désire, le granulé peut contenir de l'hydroxypropylméthylcellulose.

- 5 Selon un aspect préféré, la présente invention a pour objet :
- a) un granulé de matière grasse comprenant du kétotifène, du lactose et du palmito-stéarate de glycérol,
 - 10 b) un granulé placebo de lactose comprenant de l'amidon et de la polyvinylpyrrolidone, et éventuellement de l'éthylcellulose, et
 - c) une phase externe comprenant du stéarate de magnésium et éventuellement de la silice.

15 Le rapport pondéral du granulé de matière grasse au granulé placebo est compris entre environ 1:0,1 et environ 1:1, par exemple entre 1:0,5 et 0,7. Le rapport pondéral du kétotifène à la quantité totale de lactose est compris entre environ 1:6 et environ 1:40,

20 par exemple entre 1:20 et 1:40. La phase externe peut représenter entre environ 0,1 et environ 25%, par exemple entre 0,5 et 2% du poids total.

La mise sous forme de comprimés peut être effectuée selon les méthodes utilisées habituellement

25 pour la compression de mélanges à haute teneur en matières grasses. La dureté des comprimés est comprise de préférence entre environ 15 et 50N, convenablement entre 20 et 40 N.

Les comprimés typiques pèsent entre environ

30 100 et 200 mg et présentent un enrobage externe d'environ 2 mg.

Avantageusement, les comprimés peuvent être enrobés pour améliorer leur aspect, par exemple au moyen

d'un enrobage externe gastro résistant. Il peut s'agir par exemple d'un éther cellulosique comme l'hydroxypropylméthylcellulose. D'autres excipients comme la silice, l'oxyde de titane, le talc, le polyéthylène glycol ou l'oxyde de fer peuvent être présents . Il est préférable que de tels enrobages n'aient aucun effet significatif sur la libération du principe actif.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être utilisées pour les mêmes indications et de la même manière que les comprimés connus. On peut déterminer leur efficacité par des essais cliniques classiques, par exemple par la diminution des crises d'asthmes. Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont administrées avantageusement le matin ou le soir, à raison d'une dose de 2 mg de kétotifène. Les essais cliniques montrent que les compositions pharmaceutiques de l'invention sont bien tolérées, n'exercent que de rares effets secondaires comme la sédation, et présentent une bonne efficacité à une prise quotidienne unique. De plus, les essais pharmacocinétiques n'indiquent aucun effet de dose dumping ou d'interaction avec les aliments qui soit significatif .

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée.

Le ditripalmitostéarate de glycérol utilisé est avantageusement celui commercialisé sous la marque Precirol, de préférence Precirol Ato-5, par la société Gattefosé, France. La silice utilisée est avantageusement celle commercialisée par la société Degussa, RFA , sous la marque Aerosil 200. La polyvinylpyrrolidone utilisée est avantageusement celle commercialisée sous la marque Plasdone K-29-32. L'éthylcellulose utilisée est avantageusement celle commercialisée sous

la marque Ethylcellulose N7 cps par la société Hercules,
U.S.A. L'hydroxypropylméthylcellulose est avantageusement
celle commercialisée sous la marque Methocel E 5 cps pour
l'enrobage externe et sous la marque Methocel K 15 M
5 pour la phase externe.

Pour de plus amples détails relatifs à
ces produits, voir H.P. Fiedler,
"Lexikon der Hilfsstoff", 2ème édition, Editio Cantor,
Aulendorf, RFA.

10 Toutes les valeurs indiquées, par exemple pour
le MRT, sont des valeurs moyennes, sauf indication contraire.

Exemple 1

Comprimés contenant :

- 15 a) un granulé de matière grasse constitué de
2,75 mg d'hydrogénofumarate de kétotifène (correspon-
dant à 2 mg de kétotifène de base),
25,50 mg de lactose
2,50 mg d'amidon de maïs
0,05 mg d'oxyde de fer (rouge ou jaune), et
20 41,20 mg de ditripalmitostéarate de glycérol
- b) un granulé placebo constitué de :
35,54 mg de lactose
1,33 mg d'amidon de maïs
2,33 mg de polyvinylpyrrolidone, et
25 0,40 mg d'éthylcellulose
et
- c) une phase externe constituée de :
0,20 mg de silice, et
0,20 mg de stéarate de magnésium.
- 30 Dureté 15-40 N, épaisseur 2,5 mm,
diamètre 7 mm.

Les exemples ci-après se réfèrent à la composi-
tion ci-dessus. Si on le désire, on peut remplacer les

41,20 mg de ditripalmitostéarate de glycérol par 30 mg de ditripalmitostéarate de glycérol.

Exemple 2

Comprimés comprenant

- 5 a) un granulé de matière grasse constitué de
2,75 mg d'hydrogénofumarate de kétotifène
26,0 mg de cellulose microcristalline
0,05 mg d'oxyde de fer (rouge ou jaune), et
41,20 mg de ditripalmitostéarate de glycérol
- 10 b) un granulé placebo constitué de
12,45 mg de lactose
0,45 mg d'amidon de maïs
1,00 mg de polyvinylpyrrolidone, et
0,70 mg d'éthylcellulose
- 15 et
c) une phase externe constituée de
0,20 mg de silice
25,0 mg d'hydroxypropylméthylcellulose, et
0,20 mg de stéarate de magnésium.
- 20 Poids 110 mg, dureté 30-40 N, épaisseur
2,5 mm, diamètre 7 mm.

Exemple 3

Comprimés comprenant

- 25 a) un granulé de matière grasse constitué de
2,75 mg d'hydrogénofumarate de kétotifène
31,5 mg de cellulose microcristalline
0,05 mg d'oxyde de fer (rouge ou jaune), et
35,7 mg de ditripalmitostéarate de glycérol

- b) un granulé placebo constitué de
 57,0 mg de lactose
 7,0 mg d'amidon de maïs, et
 5,5 mg de polyvinylpyrrolidone
 5 et
 c) une phase externe constituée de
 0,5 mg de stéarate de magnésium.

Poids 140 mg, dureté 40-50 N,
 épaisseur 2,8 mm, diamètre 7 mm.

- 10 Les comprimés des exemples 1 à 3 peuvent être
 enrobés selon les méthodes habituelles d'un film
 ayant la composition suivante :

	<u>Parties en poids</u>
Hydroxypropylméthylcellulose	0,250
15 Dioxyde de titane	0,0475
Talc	0,025
Oxyde de fer	0,006

Exemple 4

Libération du principe actif in vitro et in vivo

- 20 Le pourcentage de kétotifène libéré in vitro
 à partir d'un comprimé tel que décrit à l'exemple 1
 a été déterminé selon la méthode à la palette tournante
 (USP XX) à 120 tours par minute dans 500 ml de HCl
 0,1 N à 37°C.

- 25 Après 120 minutes, le pH a été amené à 6 par
 addition d'un tampon.

Les pourcentages de libération sont les suivants:

- 10 à 20% après 15 minutes
 15 à 25% après 30 minutes
 25 à 35% après 60 minutes
 30 35 à 50% après 120 minutes
 40 à 55% après 150 minutes
 45 à 60% après 180 minutes.

Selon la méthode au panier tournant effectuée sous les mêmes conditions que celles décrites à l'exemple 1 (avec modification du pH à 6,8), les pourcentages de libération étaient par exemple les suivants:

5	16% après 15 minutes
	22% après 30 minutes
	32% après 60 minutes
	46% après 120 minutes
	55% après 180 minutes
10	59% après 240 minutes
	64% après 300 minutes
	79% après 480 minutes.

Des pourcentages de libération représentatifs sont donnés à la figure 1 des dessins annexés.

15 Pour déterminer la libération in vivo, on a administré à 8 patients sains (4 femmes et 4 hommes) 5,50 mg d'hydrogénofumarate de kétotifène (2 comprimés de la composition selon l'invention) 10 minutes avant l'heure du petit déjeuner.

20 Le taux de principe actif dans le plasma a été contrôlé pendant 48 heures en prélevant 12 échantillons de sang.

25 Les taux obtenus donnent un profil moyen représenté sur la figure 2. Le profil cinétique est semblable à celui donné à l'exemple 5.

Exemple 5

Détermination de la biodisponibilité relative

30 Les comprimés à libération modifiée des exemples 1,2 et 3 (sans enrobage externe) ont été comparés avec une gélule témoin à effet non modifié ayant la composition suivante:

	Hydrogénofumarate de kétotifène	1,38 mg*
	Silice	0,30 mg
	Stéarate de magnésium	1,40 mg
	Amidon de maïs	56,00 mg
5	Mannitol	<u>80,92 mg</u>
		140,00 mg

*) correspond à 1 mg de kétotifène base.

Dans un premier essai, le comprimé de l'exemple 3 a été comparé avec la gélule témoin chez 9 volontaires sains et le profil plasmatique de ces deux formulations a été déterminé à intervalles réguliers.

Dans un deuxième essai, le comprimé des exemples 1 et 2 a été étudiés chez 8 patients sains sous des conditions semblables à celles du premier essai. Le profil plasmatique a été déterminé.

Les profils plasmatiques de la gélule témoin et des comprimés des exemples 1 et 2 ont été contrôlés pendant 33 heures, et ceux du comprimé de l'exemple 3 pendant 28 heures.

Pour les formes à libération modifiée, on a administré une dose unique de 2 comprimés (=4mg de kétotifène base) et pour les formes témoins 2 gélules (=2 mg de kétotifène base). La concentration plasmatique des gélules témoins a été doublée pour la comparaison.

La valeur doublée de la gélule témoin est indiquée à la figure 3 avec les profils plasmatiques des comprimés de l'exemple 1, à la figure 4 avec les profils plasmatiques des comprimés de l'exemple 2 et à la figure 5 avec les profils plasmatiques des comprimés de l'exemple 3. (Les profils plasmatiques sont donnés

en nanogrammes / ml en fonction du temps T en heures après l'administration).

Résultats

Fig. 3 (comprimés selon l'exemple 1)

5 Biodisponibilité relative = 85,5%

Fig. 4 (comprimés selon l'exemple 2)

Biodisponibilité relative = 85%

Fig. 5 (comprimés selon l'exemple 3)

Biodisponibilité relative = 90,1%

10 La biodisponibilité relative des compositions pharmaceutiques de l'invention est de préférence comprise entre 70 et 125%, en particulier entre 80 et 105%, et est plus spécialement de jusqu'à 88%.

15 Pour le calcul de la biodisponibilité relative, les courbes ont été extrapolées à l'infini.

Exemple 6

Détermination du MRT, des concentrations relatives C_{max} et C_{min} et du rapport C_{max} / C_{min}

20 Ces paramètres ont été obtenus soit après administration d'une dose unique, soit après simulation des taux plasmatiques à l'état d'équilibre à partir des données de la dose unique.

25 Ainsi, la courbe des taux plasmatiques d'une prise quotidienne unique d'une forme selon l'invention à 2,75 mg d'hydrogénofumarate de kétotifène (= 2mg base) a été évaluée sur une période de 24 heures et comparée avec la courbe des taux plasmatiques évaluée sur 2 périodes de 12 heures avec une forme de référence à libération non modifiée à 1,38 mg d'hydrogénofumarate de
30 kétotifène (= 1mg base). Dans les figures 7, 8 et 9,

la courbe plasmatique en pointillé correspond à la composition de l'invention et est comparée avec la courbe plasmatique de la forme de référence.

5 A la figure 6, on a comparé, toujours après simulation à l'état d'équilibre, les taux plasmatiques d'un comprimé à libération non modifiée contenant 2,75 mg d'hydrogénofumarate de kétotifène à raison d'une prise unique par 24 heures, avec les taux plasmatiques d'une dose unitaire à libération non modifiée
10 contenant 1,38 mg d'hydrogénofumarate de kétotifène à raison d'une prise toutes les 12 heures.

A partir des profils indiqués sur les figures 6, 7, 8 et 9 on obtient les résultats suivants :

15

(tableau voir page suivante)

20

25

30

	Fig. 6 Forme témoin 1mg base = 1 gélule 2 x par jour	Fig. 6 Forme témoin 2 mg base = 2 gélules 1 x par jour	Fig. 7 Exemple 1 2mg base = 1 comprimé 1 x par jour	Fig. 8 Exemple 2 2mg base = 1 comprimé 1 x par jour	Fig. 9 Exemple 3 2mg base = 1 comprimé 1 x par jour
5	MRT	22,4		26	26
10	Cmax forme à libération modifiée				
	Cmax forme témoin	1	1,31	0,78	0,77
15	Cmin forme à libération modifiée				
	Cmin témoin	1	0,77	0,80	0,79
20	C max				
	C min	1,7	2,8	1,6	1,6
					2,4

D'une manière générale, le MRT dans le plasma pour une composition pharmaceutique de l'invention est compris entre 24 et 28 heures, en particulier entre 25 et 27 heures .

Après une prise quotidienne unique par voie orale la Cmax relative est comprise entre 0,5 et 1,3 mg, par exemple entre 0,7 et 1,1 mg, la Cmin relative est comprise entre 0,6 et 1,3 mg, par exemple entre 0,6 et 1,1 mg, par rapport à la forme non modifiée et sur une période de 12 heures pour une demi-dose quotidienne,

et le rapport C_{max} / C_{min} est compris entre 1,2 et 2,3 mg, par exemple entre 1,4 et 2,0 mg.

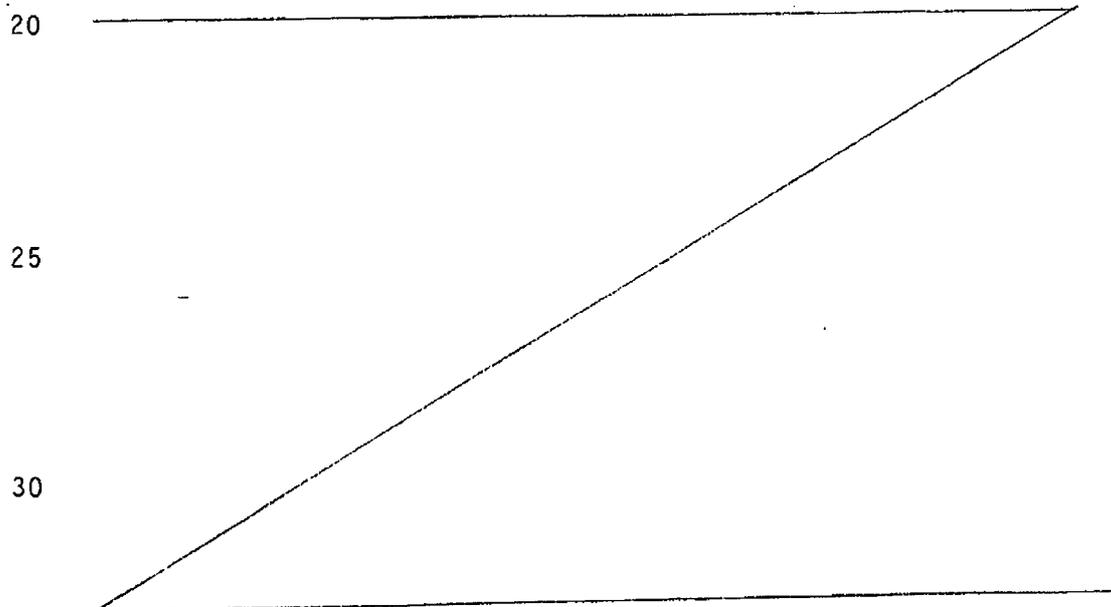
Exemple 7

Les résultats obtenus à l'exemple 6 ont été confirmés dans une étude réelle réalisée à l'état d'équilibre avec 12 patients sains auxquels on a administré des comprimés selon l'exemple 1 le matin, ainsi que la forme témoin décrite à l'exemple 5 le matin et 12 heures plus tard. Dans les deux cas, la dose quotidienne est de 2 mg de kétotifène base. Les résultats sont indiqués à la figure 10.

La différence par rapport à l'essai de l'exemple 6, réside dans le fait que le profil de la formulation à libération modifiée selon l'invention (ligne en pointillé) est réellement mesurée à partir du septième jour et on ne fait aucune extrapolation.

Exemple 8

Préparation des comprimés



	<u>Ingrédients</u>	<u>Poids (mg)</u>
	<u>Granulé de matière grasse</u>	
	Hydrogénofumarate de kétotifène	2,75
	Lactose (200 mesh)	23,55
5	Amidon de maïs	2,5
	Ditripalmitostéarate de glycérol	41,2
	<u>Granulé placebo</u>	
	Lactose (200 mesh)	35,6
	Amidon de maïs	1,3
10	Polyvinylpyrrolidone	2,3
	Ethylcellulose	0,4
	<u>Phase externe</u>	
	Silice	0,2
	Stéarate de magnésium	0,2
15	<u>Enrobage</u>	
	Hydroxypropylméthylcellulose	1,25
	Polyéthylèneglycol 6000	0,125
	Oxyde de titane	0,356
	Talc	0,125
20	Silice	0,125
	Oxyde de fer jaune	0,0188
	Poids total 112 mg ; poids du noyau 110 mg; poids de l'enrobage 2 mg .	
	<u>Granulé de matière grasse</u>	
25	Le granulé de matière grasse est préparé en deux lots. Un premier lot est préparé comme suit :	
	on mélange 2,75 kg d'hydrogénofumarate de kétotifène avec 8,55 kg de lactose pendant 5 minutes. On tamise le tout (tamis à vibration ; dimension des trous 250 microns).	
30	On tamise séparément 15 kg de lactose et 2,5 kg d'amidon de maïs (tamis à vibrations; dimension des trous 1600 microns) et on mélange les produits tamisés. On tamise du ditripalmito- stéarate de glycérol (dimension des trous 1600 microns) et	

on en mélange 41,2 kg pendant environ 30 minutes à environ 50°C avec les deux autres préparations qui ont été tamisées, pour former le granulé de matière grasse de kétotifène. Le granulé de matière grasse est refroidi à environ 20 à 30°C. On brise la masse en utilisant un tamis (dimension des trous 1,5 mm). Poids total (des deux lots): 140 kg.

Granulé placebo

On tamise 71,2 kg de lactose, 2,6 kg d'amidon de maïs, 4,6 kg de polyvinylpyrrolidone et 0,8 kg d'éthylcellulose N7 (tamis à vibrations : dimension des trous 1600 microns) et on mélange pendant environ 2 minutes. On ajoute 8 kg d'éthanol à 94% et on granule la masse. On sèche la masse à une température de 50°C (température du granulé = 36°C)., on la brise comme pour le granulé de matière grasse, ce qui donne le granulé placebo. Poids total : 79,2 kg.

Composition des comprimés

On mélange 0,4 kg de silice avec 4 kg du granulé de matière grasse, on tamise (dimension des trous 400 microns) et on mélange la masse tamisée avec le reste du granulé de matière grasse. On mélange 3 kg de granulé placebo avec 0,4 kg de stéarate de magnésium et on tamise (dimension des trous 1000 microns). On mélange cette masse avec le reste du granulé placebo, puis avec le mélange silice / granulé de matière grasse. Avec 220 kg de la composition, on peut fabriquer 2 millions de comprimés.

Les comprimés sont fabriqués avec une machine Fette 1000 Perfekta. On obtient des comprimés de 110 mg et de 2,8 mm d'épaisseur sous une pression de 3-6 kN.

Enrobage

A une solution composée de 4,5 kg d'hydroxy-propylméthylcellulose , de 0,4 kg de polyéthylène glycol et de 67,5 kg d'eau déminéralisée, on ajoute 0,18 kg d'ammoniaque à 25%. On ajoute ensuite 8,1 kg d'eau déminéralisée. On mélange 1,2825 kg de dioxyde de titane, 0,45 kg de talc, 0,45 kg de silice et 0,0675 kg d'oxyde de fer jaune, on broie, on mélange avec 7,02 kg d'eau, et on ajoute le tout à la solution ci-dessus pour former une suspension d'enrobage (98 kg). Les comprimés sont enrobés à environ 35°C avec la solution dans une turbine d'enrobage (Accela-Cota 48 pouces).

Pourcentages de libération in vitro

Pourcentages de libération mesurés selon la méthode à la palette tournante à 50 tours / min. à 37°C dans 500 ml d'eau distillée pour 6 comprimés :

	<u>Temps (minutes)</u>	<u>Libération en %</u>	<u>SEM</u>
20	120	16,0	2,7
	240	34,5	2,4
	360	47,3	2,9
	480	56,3	4,8
	600	63,5	3,7
	720	70,9	3,1
25	960	80,5	4,8
	1200	89,5	3,9
	1440	92,1	3,2

Pourcentages de libération mesurés selon la méthode au panier tournant à 120 tours/min. à 37°C dans 500 ml de HCl 0,1 N, le pH étant amené à 6,8 après 2 heures :

08700679

24

	<u>Temps (minutes)</u>	<u>Libération en %</u>
	60	23
	120	34
5	150	34
	180	37
	240	41
	300	46

REVENDEICATIONS

1.- Une composition pharmaceutique à base de kétotifène à administrer voie orale, adaptée pour une prise quotidienne unique.

5 2.- Une composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 2 mg de kétotifène.

10 3.- Une composition pharmaceutique à prise quotidienne unique par voie orale contenant du kétotifène, caractérisée en ce que, après administration, ladite composition possède un temps de séjour moyen de kétotifène dans le plasma compris entre 24 et 28 heures.

15 4.- Une composition pharmaceutique à prise quotidienne unique par voie orale contenant du kétotifène, caractérisée en ce qu'elle possède, lorsqu'elle est administrée à l'état d'équilibre, un rapport Cmax / Cmin compris entre 1,2 et 2,3.

20 5.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle possède, après administration, une Cmax relative comprise entre 0,5 et 1,3 et une Cmin relative comprise entre 0,6 et 1,3, par rapport à une forme classique administrée deux fois par jour.

25 6.- Une compositions pharmaceutique à administrer par voie orale et qui contient du kétotifène, caractérisée en ce qu'elle présente in vitro les pourcentages de libération suivants de kétotifène, déterminés selon la méthode à la palette tournante à 120 tours/min à 37°C dans 500 ml de HCl 0,1N, le pH étant amené à 6,8 après 120 minutes :

30 10 à 20% après 15 minutes
15 à 25% après 30 minutes
25 à 35% après 60 minutes
35 à 50% après 120 minutes
40 à 55% après 150 minutes
45 à 60% après 180 minutes.

- 7.- Une composition pharmaceutique à administrer par voie orale et qui contient du kétotifène, caractérisée en ce qu'elle présente in vitro les pourcentages de libération suivants de kétotifène, déterminés selon la méthode à la palette tournante à 50 tours/min. à 37°C dans 500 ml d'eau distillée :
- | | | |
|----|-----------------|---------------|
| 5 | 10 à 30% après | 120 minutes |
| | 20 à 50% après | 240 minutes |
| | 30 à 60% après | 360 minutes |
| | 40 à 75% après | 480 minutes |
| 10 | 55 à 90% après | 720 minutes |
| | 70 à 95% après | 960 minutes |
| | 80 à 100% après | 1140 minutes. |

- 8.- Une composition pharmaceutique à administrer par voie orale et qui contient du kétotifène, caractérisée en ce qu'elle présente in vitro les pourcentages de libération suivants de kétotifène, déterminés selon la méthode au panier tournant à 120 tours/min. à 37°C dans 500 ml de HCl 0,1 N, le pH étant amené à 6,8 après 120 minutes :
- | | | |
|----|----------------|--------------|
| | 5 à 20% après | 15 minutes |
| 20 | 10 à 25% après | 30 minutes |
| | 15 à 40% après | 60 minutes |
| | 25 à 60% après | 120 minutes |
| | 35 à 70% après | 180 minutes |
| | 40 à 75% après | 240 minutes |
| 25 | 45 à 80% après | 300 minutes. |

- 9.- Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle possède à l'état d'équilibre une biodisponibilité relative comprise entre 70 et 125%, par rapport à une forme classique administrée 2 fois par jour.

- 10.- Une composition pharmaceutique à prise quotidienne unique par voie orale, caractérisée en

ce qu'elle contient du kétotifène dans une matière lipophile.

5 11.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle possède, après administration, une biodisponibilité relative à l'état d'équilibre comprise entre 70 et 125%, par rapport à une forme classique administrée deux fois par jour.

10 12.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce que la matière lipophile est une matière grasse.

13.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que la matière grasse est du palmitostéarate de glycérol.

15 14.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que la matière grasse est sous forme d'un mélange.

20 15.- Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que la composition se présente sous forme de comprimés.

20 16.- Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée en ce que le rapport du kétotifène à la matière grasse est compris entre 1:10 et 1:30.

25 17.- Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, caractérisée en ce que le kétotifène est dans un granulé de matière grasse.

30 18.- Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisée en ce que le kétotifène est en mélange avec un granulé placebo.

19.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 17 ou 18, caractérisée en ce que le

kétotifène est enrobé d'une phase externe lubrifiante.

20.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un granulé de matière grasse contenant du kétotifène et du palmitostéarate de glycérol, un granulé placebo
5 contenant du lactose, de l'amidon et de la polyvinylpyrrolidone, et une phase externe contenant du stéarate de magnésium.

21.- Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisée
10 en ce qu'elle se présente sous forme d'un comprimé ayant un enrobage externe non gastro-résistant.

FIG. 1.

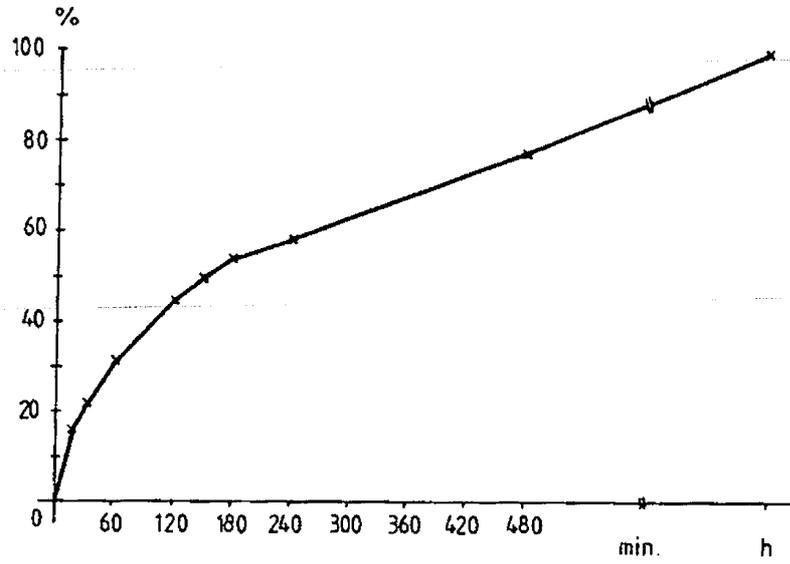


FIG. 2.

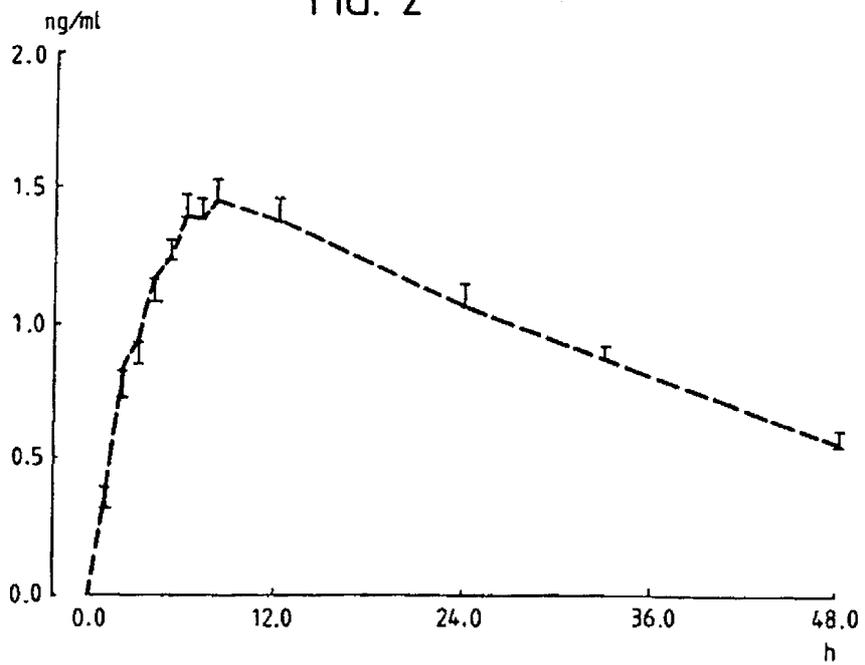


FIG. 3

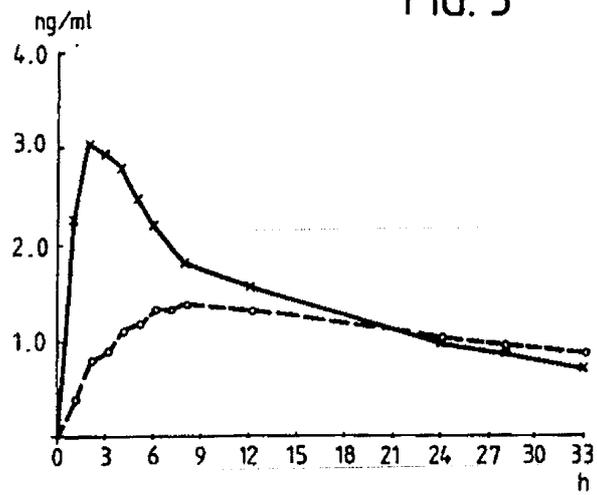


FIG. 4

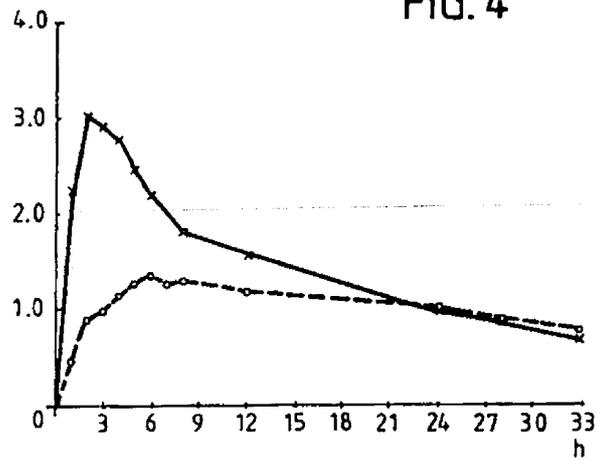


FIG. 5

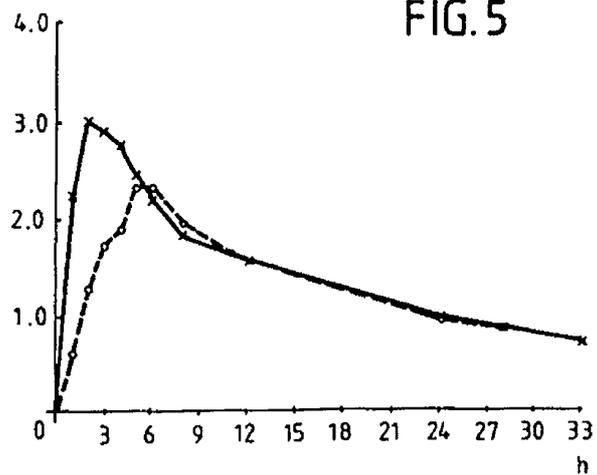


FIG. 6

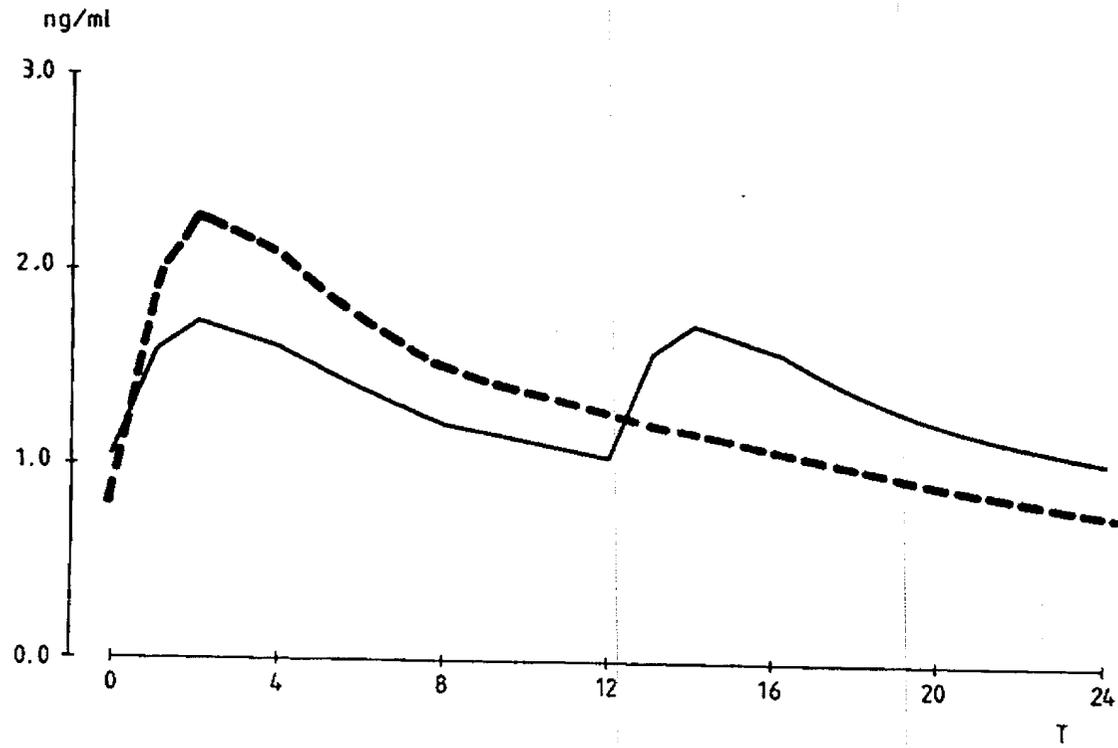


FIG. 7

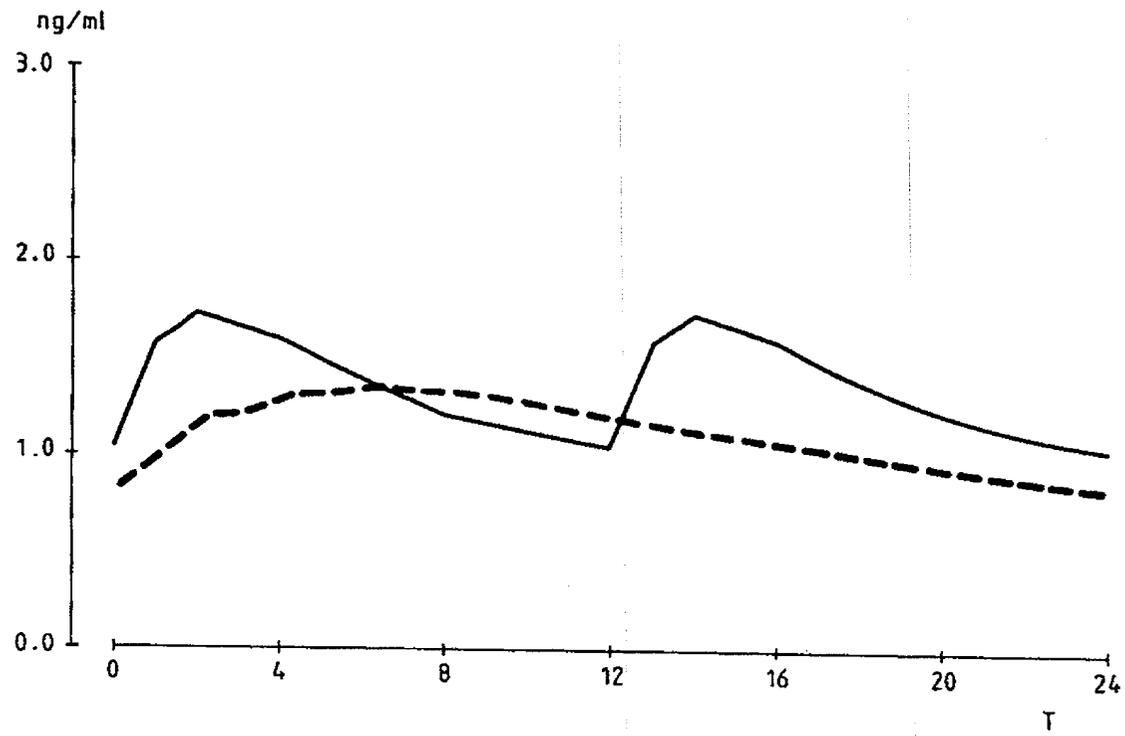


FIG. 8

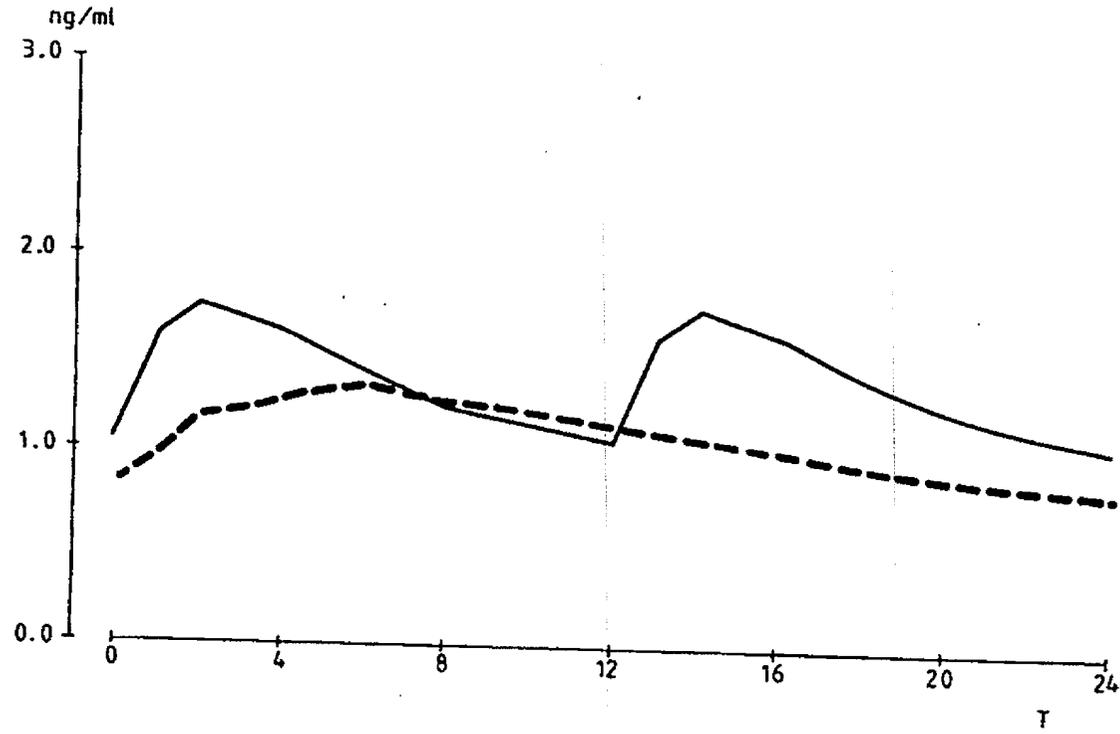


FIG. 9

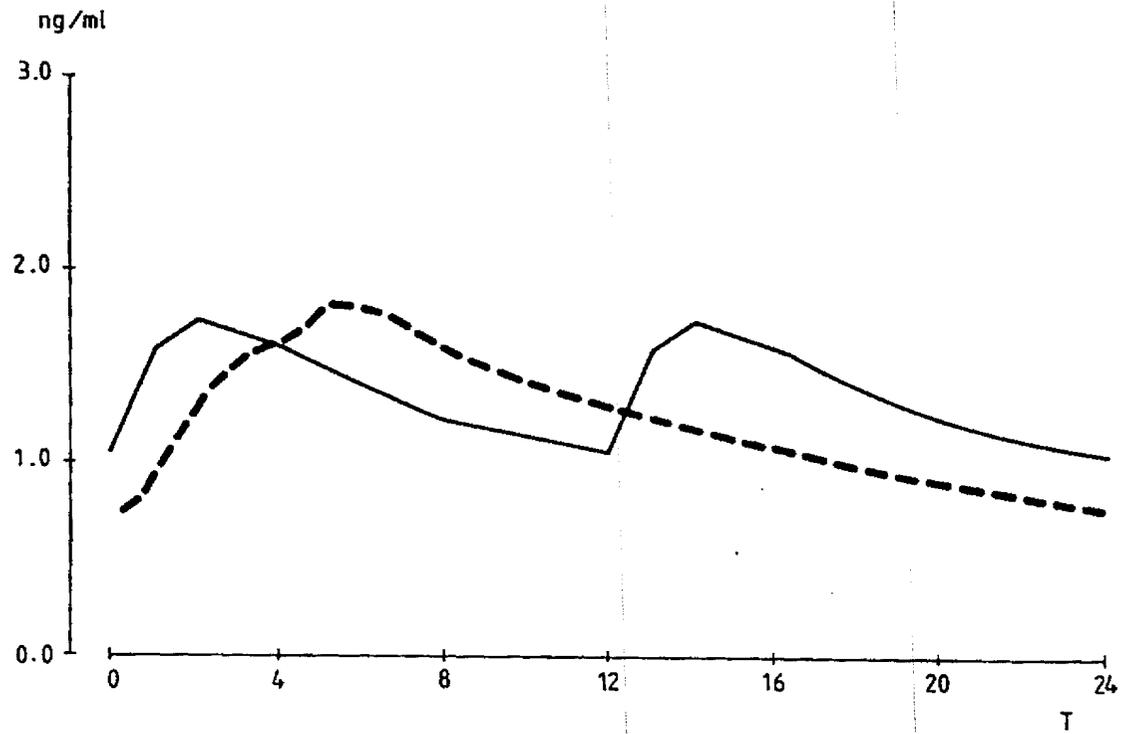
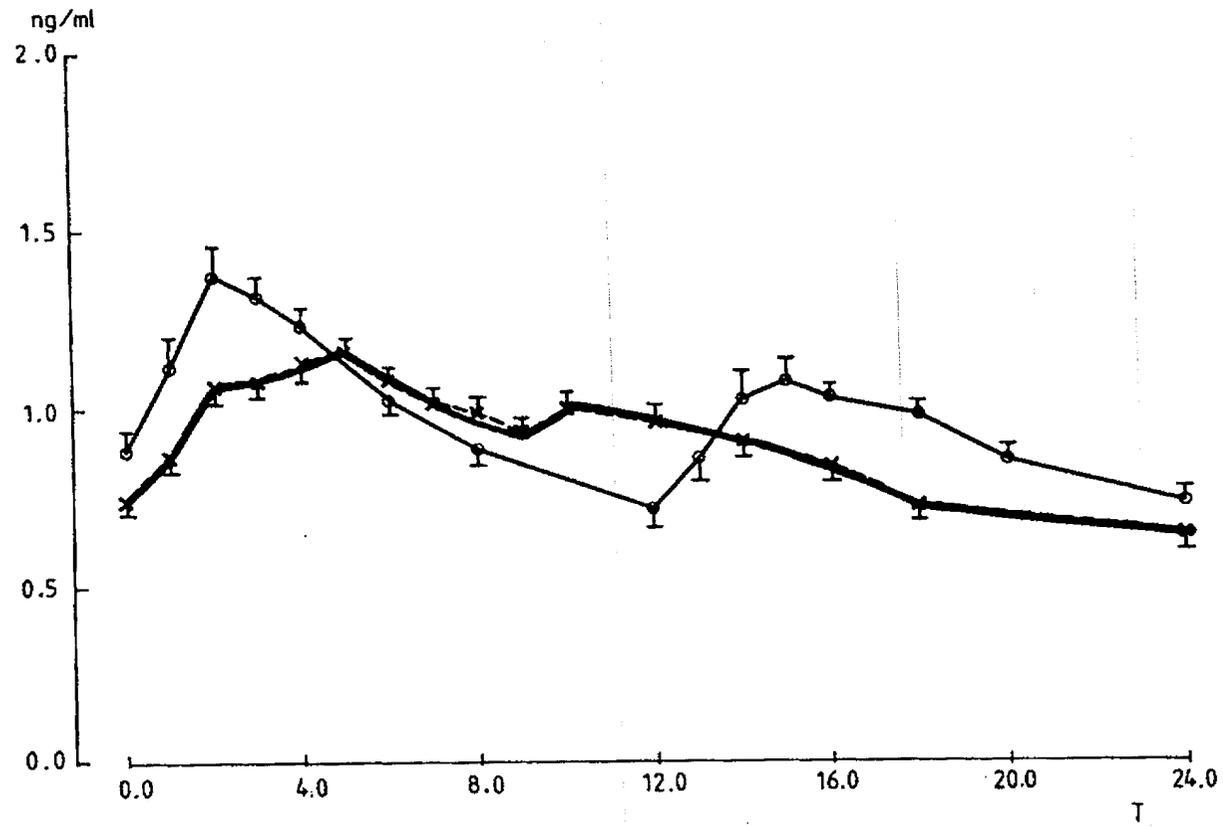


FIG. 10





Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8700679

BO 331

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
Y	FR-A-2 569 109 (SANDOZ SA) * Revendications 1-19 *	1-21	
Y	GB-A-2 154 874 (SANDOZ LTD) * Page 1, ligne 23 - page 2, ligne 24; revendications 1-23 *	1-21	
Y	US-A-4 073 915 (ULRICH MARTIN) * Colonne 2, lignes 15-64; exemples 2,3; revendications 1-11 *	1-21	
A	PHARMACEUTICA ACTA HELVETIAE, vol. 56, nos. 4-5, 1981, pages 111-118, Zurich, CH; E. DOELKER et al.: "Formulation des comprimés à libération prolongée. III. Matrices lipidiques" * En entier *		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			A 61 K
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		17-02-1988	TZSCHOPPE, D. A.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 03.82 (P0448)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BE 8700679
BO 331

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 04/03/88
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A- 2569109	21-02-86	WO-A- 8601108	27-02-86
		SE-A- 8503771	17-02-86
		GB-A- 2163957	12-03-86
		JP-A- 61057516	24-03-86
		NL-A- 8502178	17-03-86
		AU-A- 4617185	20-02-86
		LU-A- 86044	18-02-86
		BE-A- 903065	14-02-86
GB-A- 2154874	18-09-85	BE-A- 901810	26-08-85
		SE-A- 8500961	30-08-85
		FR-A, B 2560047	30-08-85
		DE-A- 3505743	29-08-85
		AU-A- 3913685	05-09-85
		JP-A- 60202812	14-10-85
		NL-A- 8500417	16-09-85
		LU-A- 85791	11-12-85
US-A- 4073915	14-02-78	JP-A- 51142543	08-12-76