

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 656 525

②1 N° d'enregistrement national :

89 17461

⑤1 Int Cl⁵ : A 61 K 9/22

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 29.12.89.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 05.07.91 Bulletin 91/27.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : DELALANDE (S.A.) (société
anonyme) — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Cassière Jean-Pierre et Trigger David
John.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Malemont.

⑤4 Formes d'administration de médicament à libération contrôlée et leur procédé de fabrication.

⑤7 Forme d'administration à libération contrôlée, caracté-
risée en ce qu'elle comprend un principe actif en associa-
tion avec une hydroxypropylméthyl-cellulose et au moins
un ester de glycéryle.

FR 2 656 525 - A1



Formes d'administration de médicament à libération contrôlée et leur procédé de fabrication

La présente invention se rapporte à des formes d'administration de médicament à libération contrôlée et à des procédés pour leur fabrication. Telle qu'employée ici, l'expression "formes d'administration à libération contrôlée" englobe des formes d'administration à libération entretenue, à libération prolongée et à libération allongée.

La formulation de formes d'administration solides à libération contrôlée (L/C), telles que comprimés ou capsules, continue à présenter de l'intérêt lorsque des niveaux élevés de principes actifs pharmaceutiques sont à administrer. Des formes à libération contrôlée peuvent présenter un certain nombre d'avantages tels que des améliorations dans l'efficacité thérapeutique, dans la réduction d'effets secondaires ou un nombre plus petit de doses journalières, en comparaison avec des comprimés ou capsules classiques à libération immédiate. Ceci a pour résultat des perfectionnements dans la gestion clinique du patient et une conformité améliorée avec son régime prescrit d'administration.

Beaucoup de formes solides d'administration à libération contrôlée sont formulées sous forme d'unités de matrice dans lesquelles est dispersé le principe actif. Lorsqu'elle est placée dans un environnement aqueux, de l'eau est absorbée par la forme d'administration, une proportion du principe actif contenu dans celle-ci se dissout et des processus de diffusion ont lieu ensuite pour libérer ledit principe actif : c'est seulement lorsque tous ces processus ont eu lieu qu'une certaine quantité du principe actif ingéré est disponible pour l'absorption. L'opération de contrôle de vitesse est ainsi réglée par la vitesse de diffusion du principe actif dans le système. A son tour, cette vitesse de diffusion est contrôlée dans la formulation par l'incorporation d'un ou plusieurs excipients agissant comme agent de contrôle de libération (ACL).

Des niveaux d'incorporation d'agent de contrôle de libération de 20 % à 50 % du poids de la forme d'administration finale sont courants. Ceci signifie de son côté que la quantité de principe actif,

qui peut être incorporée à une dose unitaire de grandeur raisonnable, est limitée. Il s'ensuit qu'avec des principes actifs, utilisés à des niveaux de dose relativement élevés, de gros comprimés ou capsules sont nécessaires qui peuvent être difficiles à avaler pour le patient ou qu'une dose unique thérapeutiquement utile est à subdiviser en plus d'une unité d'administration : ces deux facteurs sont contraires aux avantages, perçus par le patient, d'un produit idéal à libération contrôlée.

Des inconvénients apparaissent avec beaucoup de formes d'administration à libération contrôlée à matrice à cause de la nécessité d'incorporer des niveaux élevés d'agent de contrôle de libération pour procurer une vitesse thérapeutiquement avantageuse de libération de principe actif à partir de comprimés ou de capsules individuels.

La Demanderesse a constaté que, par un choix approprié d'agents de contrôle de libération et de procédé de production, des comprimés à libération contrôlée très satisfaisants peuvent être réalisés avec de faibles niveaux d'agent de contrôle de libération en permettant la formulation de principes actifs couramment administrés à des niveaux de dose relativement élevés dans des comprimés qui sont facilement avalés par le patient et où la dose requise est contenue dans une telle unité d'administration.

Conformément à la présente invention, une forme d'administration à libération contrôlée est produite en combinant un principe actif et une hydroxypropylméthyl-cellulose (HPMC) avec au moins un ester de glycéryle. L'ester de glycéryle est mis en oeuvre en solution dans un solvant, de préférence un solvant chaud relativement non polaire tel que de l'alcool chaud. Le mélange résultant peut ensuite être soumis à un processus approprié de mise en comprimés.

De préférence, le principe actif sous forme pulvérulente est mélangé avec l'hydroxypropylméthyl-cellulose et la solution de l'ester de glycéryle est ensuite ajoutée.

Des formulations à libération contrôlée, produites par le procédé ci-dessus, comprennent de préférence de 5 % à 30 % en poids d'agents de contrôle de libération mais, dans des modes de réalisation

particulièrement préférés, l'agent de contrôle de libération représente 12 % ou moins de la composition totale.

Les quantités relatives d'hydroxypropylméthyl-cellulose et d'ester(s) de glycéryle dans la formulation peuvent être choisies pour faire varier le mode de libération du principe actif. De préférence, le rapport d'hydroxypropylméthyl-cellulose à l'ester ou aux esters de glycéryle est de 5:1 à 0,3:1 et de préférence de 3:1 à 0,5:1 et en particulier de préférence de 2:1 à 0,5:1.

Les matières sont utilisées ensemble en une proportion spécifique puisque la Demanderesse a constaté de façon surprenante que, lorsque de petites quantités d'un hydroxypropylméthyl-cellulose sont incorporées à des comprimés à libération contrôlée réalisés avec de l'ester de glycéryle comme agent de contrôle de libération, un accroissement de vitesse de mise en solution du principe actif est constaté. Cependant, lorsque des quantités plus grandes d'hydroxypropylméthyl-cellulose sont utilisées, la vitesse de libération est semblable ou quelque peu inférieure à celle utilisant de l'ester de glycéryle seul mais le mode de libération est amélioré. La Demanderesse a observé aussi qu'en augmentant la quantité d'hydroxypropylméthyl-cellulose dans la formulation, il y a un changement imprévu et surprenant dans le mécanisme par lequel le principe actif est libéré, ce changement se produisant à des concentrations relativement faibles d'hydroxypropylméthyl-cellulose. A de faibles rapports pondéraux d'hydroxypropylméthyl-cellulose à l'ester de glycéryle, le mécanisme de libération est essentiellement le même que celui pour le monostéarate de glycéryle (MSG) seul. Lorsque le rapport en poids est augmenté au-dessus d'environ 0,3:1, le mécanisme de libération change et la cinétique devient beaucoup plus semblable à celle d'un système contenant de l'hydroxypropylméthyl-cellulose seule comme agent de contrôle de libération. Par un choix approprié des quantités d'ester de glycéryle et d'hydroxypropylméthyl-cellulose, la libération peut être réalisée pour montrer des éléments des deux mécanismes de libération à diffusion contrôlée et à érosion contrôlée en permettant ainsi d'améliorer les problèmes les plus graves associés à l'un ou l'autre de ces mécanismes seul.

Par le choix correct de la quantité d'ester de glycéryle et d'hydroxypropylméthyl-cellulose, la libération à partir du comprimé peut présenter une relation linéaire directe avec le temps sur une partie importante de la libération totale. Ceci est une situation particulièrement avantageuse en ce que le principe actif est rendu disponible pour l'absorption à une vitesse constante. En outre, pour des rapports d'hydroxypropylméthyl-cellulose à ester de glycéryle au-dessus d'environ 0,3:1, la cinétique de dissolution reste prévisible dans un large domaine de rapports en poids d'hydroxypropylméthyl-cellulose à ester de glycéryle et indique que des variations mineures de processus auront peu d'effet sur les propriétés de libération du produit final.

Des concentrations d'hydroxypropylméthyl-cellulose sont choisies pour donner des rapports dans les domaines mentionnés ci-dessus et des concentrations appropriées du composant d'hydroxypropylméthyl-cellulose peuvent être de 5 % à 20 %, de préférence de 5 à 11 % en poids et des concentrations appropriées d'ester de glycéryle sont de 1 % à 10 %, de préférence de 1 % à 7 % en poids de la composition et en particulier de préférence de 3 % à 7 % en poids.

L'ester de glycéryle est, de façon appropriée, un mono-, di- ou tri-glycéride d'un acide gras, par exemple le monostéarate de glycéryle ou d'un mélange de glycérides diversement substitués. Des hydroxypropylméthyl-cellulose appropriées comprennent le Méthocel E et le Méthocel K.

D'autres matières formant aliment inoffensif ou excipient de qualité pharmaceutique peuvent être incluses dans la formulation conformément à la technologie classique de fabrication des médicaments.

Par exemple jusqu'à 2 % de stéarate de magnésium peuvent être ajoutés comme lubrifiant pour faciliter la compression des comprimés. De la polyvinylpyrrolidone peut également être ajoutée pour faciliter la mise en comprimés.

La Demanderesse a constaté que l'utilisation d'autres procédés couramment appliqués tels que la technique de "fusion à chaud" ou compression directe plutôt que la méthode de la présente invention

tendent à produire des comprimés à caractéristiques de libération très inférieures. En effet par l'emploi de tels procédés, les quantités requises d'agent de contrôle de libération pour réaliser un contrôle de libération adéquat correspondent, de manière non satisfaisante, aux niveaux élevés cités ci-dessus.

Une explication possible pour cette observation est que l'emploi d'une solution d'ester de glycéryle a pour résultat le fait que les particules d'hydroxypropylméthyl-cellulose et de principe actif deviennent enrobées pour donner chacune des particules discrètes pourvues d'un revêtement gras.

L'hydroxypropylméthyl-cellulose est ainsi empêchée de réaliser des canaux dans la formulation pour la pénétration d'eau. Il sera ainsi manifeste que la présente invention procure également une formulation à libération contrôlée comprenant un principe actif et un agent de contrôle de libération, ledit agent de contrôle de libération comprenant des particules discrètes d'une hydroxypropylméthyl-cellulose et d'un ester de glycéryle, l'ester de glycéryle munissant chaque particule d'un enrobage gras

Dans le cas où de l'alcool est utilisé comme solvant pour l'ester de glycéryle, l'enrobage peut être particulièrement efficace parce que la polarité du solvant est intermédiaire entre celles de l'hydroxypropylméthyl-cellulose et l'enrobage.

Des modes de réalisation de la présente invention sont décrits ci-dessous à titre d'exemple. Dans les exemples qui suivent, le composant formant ester de glycéryle du système d'agent de contrôle de libération comprend un mélange de monostéarate de glycéryle (MSG) satisfaisant aux spécifications données dans la monographie du Monostéarate de Glycéryle de la Pharmacopée Européenne et qui est un mélange de monoglycérides d'acides stéarique et palmitique conjointement avec des quantités variables de di- et triglycérides. Il contient pas moins de 35,0 pour-cent de monoglycérides calculés en tant que $C_{20}H_{40}O_4$ et pas plus de 6,0 pour-cent de glycérol libre. Une telle matière est disponible et vendue par Dynamit Nobel sous la marque commerciale "Imwitor 900".

Elle est utilisée ensemble avec de l'hydroxypropylméthyl-cellulose (HPMC) satisfaisant aux spécifications données dans la monographie de l'Hydroxypropylméthyl-cellulose 2910 de la Pharmacopée des Etats-Unis XXI (1985).

5 Parmi des qualités appropriées d'hydroxypropylméthyl-cellulose sont celles ayant un degré méthoxyle de substitution de 1,36 à 1,90 pour donner une teneur en méthoxyle de 22 % à 30 % et une substitution molaire d'hydroxypropyle de 0,18 à 0,25 pour donner une teneur en hydroxypropyle de 8,1 % à 8,5 %. Des qualités de ces matières, 10 présentant des valeurs nominales de viscosité de 100 cP à 15000 cP sous forme d'une solution aqueuse à 2 % à 20° C peuvent être employées de façon satisfaisante.

Dans les exemples qui suivent, des comprimés conformes à un mode de réalisation de l'invention, furent réalisés en :

- 15
- (a) mélangeant les principes actifs sous forme de poudre fine avec l'hydroxypropylméthyl-cellulose et d'autres matières choisies formant excipient nécessitées par la formulation particulière pour former un mélange pulvérulent à distribution uniforme ;

20

 - (b) dissolvant le monostéarate de glycéryle dans de l'alcool ou dans un autre solvant volatile de lipide ne laissant subsister aucun résidu lors de l'évaporation et qui convient à l'usage alimentaire ou pharmaceutique, à une température élevée de façon à former une 25 solution optiquement claire ;

30

 - (c) ajoutant une quantité appropriée d'eau purifiée au mélange en poudre pour former un granulé humide final approprié tel qu'établi par la pratique pharmaceutique normale ;

35

 - (d) ajoutant la solution de monostéarate de glycéryle dans le solvant approprié à la masse de poudre humidifiée avec agitation continue pour obtenir une répartition uniforme de monostéarate de glycéryle dans la masse ; le granulé résultant peut être tamisé pour former un granulé à grosseur de grain appropriée ;

(e) séchant le granulé humide résultant et en le tamisant une nouvelle fois, si cela est nécessaire, pour ajuster la grosseur de grain finale ;

5 (f) mélangeant le granulé sec résultant avec un lubrifiant approprié tel que du stéarate de magnésium ;

(g) compactant le granulé en comprimés.

10 Sur les figures :

- la figure 1 représente le pourcentage de théophylline libérée en fonction du temps pour des comprimés faits conformément à un mode de réalisation du procédé de la présente invention. On fit varier la quantité d'hydroxypropylméthyl-cellulose ajoutée dans la formulation
15 mais, dans chaque cas, la quantité de monostéarate de glycéryle dans la formulation était de six pour-cent ;

- la figure 2 montre le pourcentage de théophylline libérée en fonction du temps pour un comprimé de 416 mg contenant 350 mg de théophylline et fait conformément au procédé de la présente invention
20 et pour un comprimé de "Lasma" commercialement disponible, pesant 810 mg, contenant 300 mg de théophylline et employant de l'hydroxypropylméthyl-cellulose seule comme agent de contrôle de libération.

25

30

35

Exemple 1 : comprimés contenant de la théophylline

Deux mélanges (mélange A et mélange B) furent préparés avec les ingrédients suivants :

| | <u>Quantité par comprimé (mg)</u> | |
|--|-----------------------------------|-----------|
| | Mélange A | Mélange B |
| 5 | | |
| - Théophylline (Pharmacopée Européenne) | 500,00 | 350,00 |
| - Povidone (Pharmacopée Britannique) | 23,75 | 16,62 |
| - Monostéarate de Glycéryle (Pharmacopée Européenne) | 16,86 | 11,80 |
| 10 | | |
| - Hydroxypropylméthyl-cellulose (Pharmacopée des Etats-Unis) | 47,18 | 33,03 |
| - Stéarate de Magnésium (Pharmacopée Européenne) | 5,94 | 4,16 |

15 La teneur totale en agents de contrôle de libération dans ces formulations est de 10,8 % : la teneur en principe actif pharmaceutique active est de 84,2 %.

20 La théophylline, la povidone et l'hydroxypropylméthyl-cellulose furent mélangées ensemble et granulées d'abord avec de l'eau purifiée froide pour former un granulé de consistance appropriée et ensuite avec le monostéarate de glycéryle dissous à environ 65° C à 70° C dans environ trois fois son propre poids d'alcool (éthanol, 96 %, satisfaisant aux spécifications de la Pharmacopée Européenne). La masse

25 résultante fut tamisée à travers un tamis ayant des orifices de 1 mm et séchée à une température de 45° C dans un séchoir à lit fluidisé. Le granulé sec résultant fut tamisé une nouvelle fois à travers un tamis ayant des ouvertures de 0,8 mm pour disloquer tous agglomérats qui se

30 sont formés, mélangé avec le stéarate de magnésium dans un mélangeur à tambour et comprimé en utilisant des poinçons en forme de capsule sur une machine rotative à comprimés. Les comprimés résultants avaient un poids d'environ 594 mg dans le cas de l'utilisation du mélange A et d'environ 416 mg dans le cas de l'utilisation du mélange B et chacun

35 contenait une dose thérapeutiquement utilisable de 500 mg de théophylline dans le cas de l'utilisation du mélange A et de 350 mg de théophylline dans le cas de l'utilisation du mélange B.

9

Les comprimés furent soumis à un essai de taux de solution en employant l'Appareil 2 de la Pharmacopée des Etats-Unis XXI à une vitesse de rotation de palette de 80 tours par minute en milieu acide (pH : 1,2) pendant 2 heures, suivi par un milieu de pH neutre (pH : 7). Les caractéristiques de libération in vitro de ces comprimés étaient comme suit :

TABLEAU 1

Schéma de libération de théophylline de comprimés à libération contrôlée

| | <u>Temps (h)</u> | <u>% de teneur nominale en théophylline libérée</u> | |
|----|------------------|---|-----------|
| | | Mélange A | Mélange B |
| | 1 | 13,9 | 13,2 |
| | 2 | 22,3 | 22,2 |
| | 3 | 27,5 | 30,9 |
| 15 | 4 | 33,2 | 37,6 |
| | 5 | 37,9 | 43,7 |
| | 6 | 42,5 | 49,7 |
| | 7 | 46,5 | 55,3 |
| | 8 | 50,4 | 60,9 |
| 20 | 9 | 53,9 | 66,4 |
| | 10 | 57,5 | 71,4 |
| | 11 | 61,0 | 77,6 |
| | 12 | 64,8 | 82,7 |
| | 13 | 68,9 | 87,7 |
| 25 | 14 | 75,6 | 91,1 |
| | 15 | 84,2 | 94,1 |
| | 16 | 93,1 | 96,8 |
| | 17 | 99,0 | 98,8 |
| | 18 | 102,9 | 102,3 |

30

Le schéma de libération du principe actif, la théophylline, de ces comprimés indique clairement un profil satisfaisant de libération dans le temps. Le schéma est indicateur d'une prolongation thérapeutiquement utile du temps d'entrée du principe actif et de la disponibilité lorsqu'il est administré à un homme. Des comprimés de

35

théophylline semblables furent fabriqués conformément au procédé décrit ci-dessus. Dans chaque cas, les comprimés contenaient 6 % de monostéarate de glycéryle conjointement avec des quantités variables d'hydroxypropylméthyl-cellulose additionnée. La libération de théophylline à partir des comprimés fut mesurée conformément au procédé décrit ci-dessus et le pourcentage de théophylline libérée fut représenté graphiquement en fonction du temps. Les résultats sont montrés sur la figure 1. Il est manifeste à partir des données qu'à des niveaux très bas d'hydroxypropylméthyl-cellulose additionnée, le taux de libération à partir des comprimés est accru relativement à celui provenant de la formulation contenant du monostéarate de glycéryle seulement. Cependant au fur et à mesure que le niveau d'hydroxypropylméthyl-cellulose augmente, la libération se ralentit progressivement.

Ce ralentissement de la vitesse de libération est accompagné par la cinétique désirable décrite ci-dessus. Les effets avantageux, associés aux comprimés de la présente invention, sont aussi représentés clairement sur la figure 2. La ligne discontinue en traits interrompus du graphique représente le schéma de libération pour un comprimé de théophylline commercialement disponible, pesant 810 mg dont 300 mg constituent le principe actif théophylline. Le comprimé contient de l'hydroxypropylméthyl-cellulose comme agent de contrôle de libération. La ligne continue en trait plein sur la figure représente le schéma de libération très similaire pour un comprimé de 416 mg fabriqué conformément au procédé de la présente invention et contenant 350 mg de théophylline conjointement avec de l'hydroxypropylméthyl-cellulose/monostéarate de glycéryle comme agent de contrôle de libération. Sensiblement le même schéma de libération est obtenu avec un comprimé ayant juste plus de la moitié de la masse du produit commercialement disponible et davantage de principe actif.

Des échantillons des comprimés du mélange A et du mélange B décrits ci-dessus en page 9, furent administrés à douze sujets volontaires humains sains qui avaient jeûné pendant 12 heures avant de prendre le comprimé et à une seconde occasion après qu'ils aient pris un petit déjeuner ayant une teneur élevée en lipides pour simuler des

conditions connues avec d'autres formulations à libération contrôlée non satisfaisantes pour provoquer une libération intempestive de principe actif susceptible de donner lieu à des effets secondaires toxiques. A une troisième occasion, des volontaires reçurent de la théopylline en solution aqueuse pour procurer une ligne de base
5 représentant un produit à libération immédiate. Les paramètres pharmacocinétiques importants de cette étude sont donnés dans le tableau 2 ci-dessous.

Il est manifeste d'après le tableau que non seulement le
10 produit, fabriqué conformément à la présente invention, donne des schémas très satisfaisants de libération in vitro mais, lorsqu'il est administré à un homme, révèle une prolongation très satisfaisante du temps d'entrée de principe actif, ce qui devrait être d'un bénéfice thérapeutique considérable pour le patient. Les données présentées dans
15 le tableau, indiquent également que l'absorption de principes actifs à partir d'un comprimé, lorsqu'il est administré à un patient, s'effectue à une vitesse désirée presque constante.

20

25

30

35

12
TABLEAU 2

Paramètres moyens définissant la pharmacocinétique de la théophylline administrée à 12 volontaires sains de sexe masculin sous forme d'une solution ou d'un produit à libération contrôlée, administré à jeun et après un repas à teneur élevée en lipides

5

10

15

20

25

30

| PARAMETRE | Comprimé à libération contrôlée | | | SOLUTION * |
|---|---------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------|
| | 500 mg à jeun | 500 mg après repas | 350 mg à jeun | |
| Biodisponibilité relative (\pm écart type) | 99,42 \pm 19,1 | 98,25 \pm 15,4 | 89,36 \pm 13,1 | 100 |
| Fraction de la quantité ultime de théophylline absorbée | 2h 0,248 \pm 0,08 | 0,223 \pm 0,15 | 0,355 \pm 0,12 | - |
| | 4h 0,493 \pm 0,15 | 0,458 \pm 0,18 | 0,633 \pm 0,10 | - |
| | 10h 0,938 \pm 0,15 | 0,967 \pm 0,07 | 0,986 \pm 0,03 | - |
| Concentration maximale de théophylline dans plasma (C_{max} - mg/l \pm écart type) | 5,69 \pm 1,3 | 7,71 \pm 2,2 | 4,15 \pm 1,0 | 7,92 \pm 1,1 11,31 \pm 1,6** |
| Temps pour atteindre C_{max} (t_{max} - h \pm écart type) | 8,85 \pm 4,4 | 7,52 \pm 1,9 | 7,18 \pm 3 | 1,38 \pm 0,8 |
| Demi-vie terminale ($t_{1/2}$ - h \pm écart type) | 6,19 \pm 2,3 | 5,89 \pm 1,7 | 6,02 \pm 2,1 | 5,72 \pm 1,5 |
| Epuration (Cl - ml/h/kg \pm écart type) | - | - | - | 76,13 \pm 22,2 |
| Volume de distribution (V_z - l/kg \pm écart type) | - | - | - | 0,59 \pm 0,09 |

* ANOVA à 2 voies

** 350 mg administrés : résultats normalisés à une dose de 500 mg pour permettre comparaison avec données sur comprimés à libération contrôlée

35

Exemple 2 : Comprimés contenant de l'indométhacine

Un lot de comprimés, contenant de l'indométhacine qui est un principe actif non stéroïdique et anti-inflammatoire ayant une très faible solubilité dans l'eau, fut élaboré pour déterminer si le système à libération contrôlée, conforme à la présente invention, est applicable à des substances ayant une solubilité extrêmement médiocre.

Le lot fut préparé avec les ingrédients suivants :

| | <u>Quantité par comprimé (mg)</u> |
|--|-----------------------------------|
| - Indométhacine (Pharmacopée Britannique) | 82,5 |
| - Povidone (Pharmacopée Britannique) | 10,0 |
| - Monostéarate de glycéryle (Pharmacopée Européenne) | 24,5 |
| - Hydroxypropylméthyl-cellulose (Pharmacopée des Etats-Unis) | 24,5 |
| - Hydrogénophosphate de calcium (Pharmacopée Européenne) | 267,5 |
| - Stéarate de magnésium (Pharmacopée Européenne) | 3,0 |

La teneur totale en agents de contrôle de libération dans cette formulation est de 11,9 % : la teneur en principe actif est de 20 %. L'hydrogénophosphate de calcium (64,9 %) a été utilisé comme charge physiologiquement inerte.

L'indométhacine, la povidone, l'hydroxypropylméthyl-cellulose et l'hydrogénophosphate de calcium furent mélangés pour donner un mélange uniforme et granulé comme cela est décrit dans l'exemple 1. Des comprimés, pesant chacun environ 412 mg, furent réalisés par compression et le schéma de libération du principe actif, l'indométhacine, déterminé en employant l'Appareil 2 de la Pharmacopée des Etats-Unis XXI. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 3 ci-dessous et indiquent un profil satisfaisant de libération dans le temps du principe actif d'utilité thérapeutique potentielle.

14
TABLEAU 3

Schéma de libération d'indométhacine à partir de comprimés à libération contrôlée

| | <u>Temps (mn)</u> | <u>% de teneur nominale d'indométhacine libérée</u> |
|----|-------------------|---|
| 5 | 30 | 1,3 |
| | 45 | 1,8 |
| | 60 | 2,0 |
| | 75 | 2,8 |
| | 90 | 5,7 |
| 10 | 105 | 6,5 |
| | 120 | 7,1 |
| | 135 | 8,0 |
| | 150 | 9,0 |

15 Exemple 3 : Comprimés contenant de l'éthamsylate

Un lot de comprimés, contenant de l'éthamsylate qui est un agent antihémorragique non hormonal ayant une très grande solubilité dans l'eau, fut fabriqué afin de déterminer si le système à libération contrôlée, conforme à la présente invention, est applicable à des substances ayant une solubilité aqueuse extrêmement élevée.

Le lot fut préparé avec les ingrédients suivants :

| | <u>Quantité par comprimé (mg)</u> |
|--|-----------------------------------|
| - Ethamsylate | 82,5 |
| - Povidone (Pharmacopée Britannique) | 10,0 |
| 25 - Monostéarate de Glycéryle (Pharmacopée Européenne) | 24,5 |
| - Hydroxypropylméthyl-cellulose (Pharmacopée des Etats-Unis) | 24,5 |
| - Hydrogénophosphate de calcium (Pharmacopée Européenne) | 267,5 |
| 30 - Stéarate de magnésium (Pharmacopée Européenne) | 3,0 |

La teneur totale en agents de contrôle de libération dans cette formulation est de 11,9 % ; la teneur en principe actif est de 20 % ; l'hydrogénophosphate de calcium (64,9 %) est employé comme charge physiologiquement inerte.

35

15

L'éthamsylate, la povidone, l'hydroxypropylméthyl-cellulose et l'hydrogénophosphate de calcium furent mélangés pour donner un mélange uniforme et granulé comme cela est décrit dans l'Exemple 1. Des comprimés, pesant chacun environ 412 mg, furent réalisés par compression et le schéma de libération du principe actif, l'éthamsylate, déterminé en utilisant l'Appareil 2 de la Pharmacopée des Etats-Unis XXI. Les résultats sont indiqués dans le tableau 4 ci-dessous et indiquent une prolongation significative de libération du principe actif comparée avec un produit à libération immédiate, dans laquelle tout le produit pharmaceutique est libéré en solution en 5 minutes.

TABLEAU 4

Schéma de libération d'éthamsylate à partir de comprimés à libération contrôlée

| | <u>Temps (mn)</u> | <u>% de teneur nominale d'éthamsylate libérée</u> |
|----|-------------------|---|
| | 30 | 42,7 |
| | 45 | 51,1 |
| | 60 | 57,4 |
| | 75 | 62,1 |
| 20 | 90 | 68,0 |
| | 105 | 72,1 |
| | 120 | 75,2 |
| | 135 | 78,8 |
| | 150 | 81,8 |

25

30

35

REVENDEICATIONS

1. Forme d'administration à libération contrôlée, caractérisée en ce qu'elle comprend un principe actif en association avec une hydroxypropylméthyl-cellulose et au moins un ester de glycéryle.

5 2. Forme d'administration selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 5 à 30 % en poids d'hydroxypropylméthyl-cellulose et d'ester(s) de glycéryle.

10 3. Forme d'administration selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend de 5 à 12 % en poids d'hydroxypropylméthyl-cellulose et d'ester(s) de glycéryle.

4. Forme d'administration selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le rapport de l'hydroxypropylméthyl-cellulose à l'ester ou aux esters de glycéryle est de 5:1 à 0,3:1.

15 5. Forme d'administration selon la revendication 4, caractérisée en ce que le rapport de l'hydroxypropylméthyl-cellulose à l'ester ou aux esters de glycéryle est de 3:1 à 0,5:1.

6. Forme d'administration selon la revendication 5, caractérisée en ce que le rapport de l'hydroxypropylméthyl-cellulose à l'ester ou aux esters de glycéryle est de 2:1 à 0,5:1.

20 7. Procédé de fabrication de la forme d'administration selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend la combinaison d'un principe actif et d'une hydroxypropylméthyl-cellulose avec au moins un ester de glycéryle.

25 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'ester de glycéryle est mis en oeuvre en solution dans un solvant.

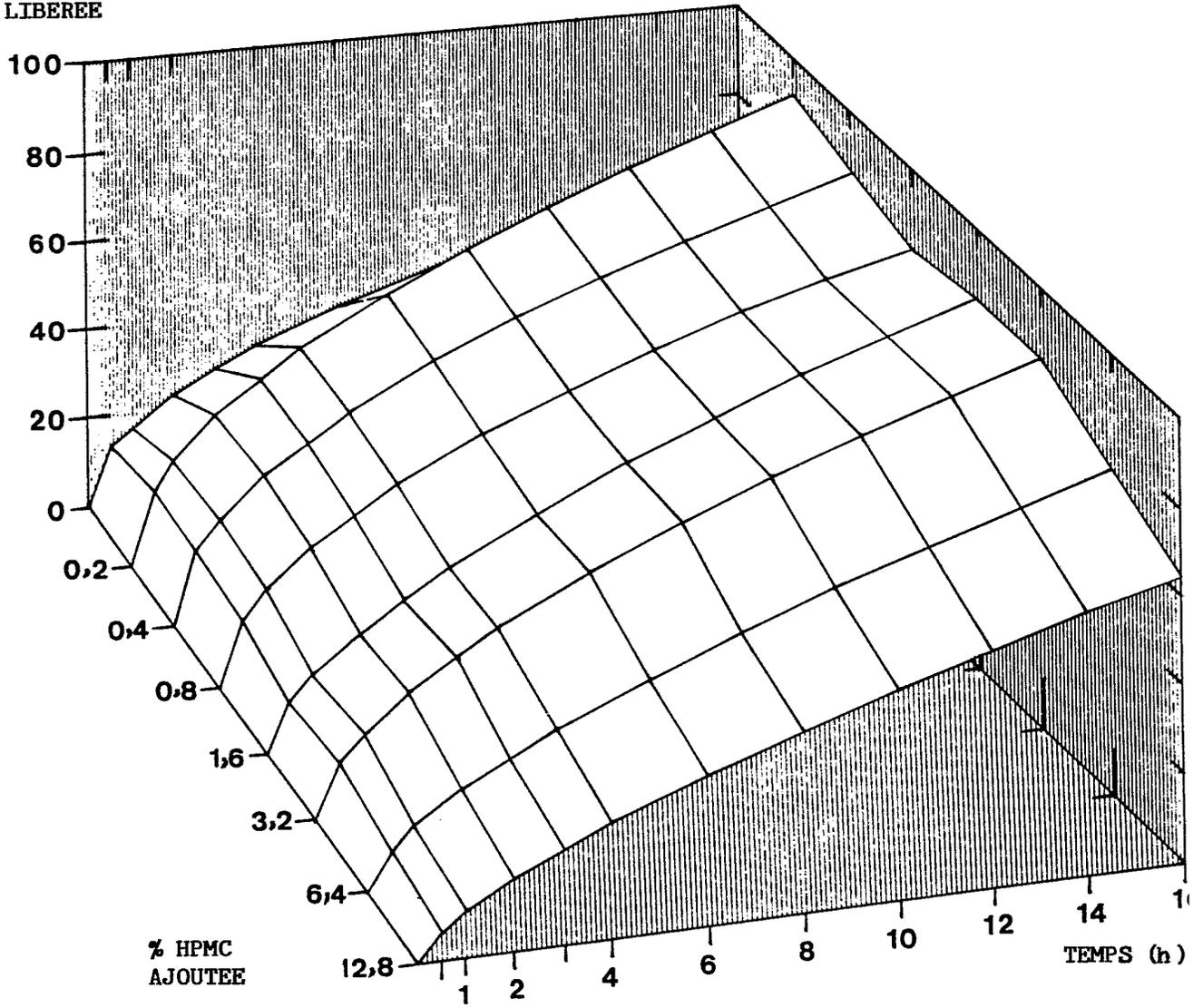
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le solvant est un solvant relativement non polaire chaud.

30 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce qu'il comprend en outre une étape de mise en comprimés.

35 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à amener le principe actif sous une forme pulvérulente, à mélanger le principe actif pulvérulent résultant avec l'hydroxypropylméthyl-cellulose et à ajouter une solution d'ester de glycéryle.

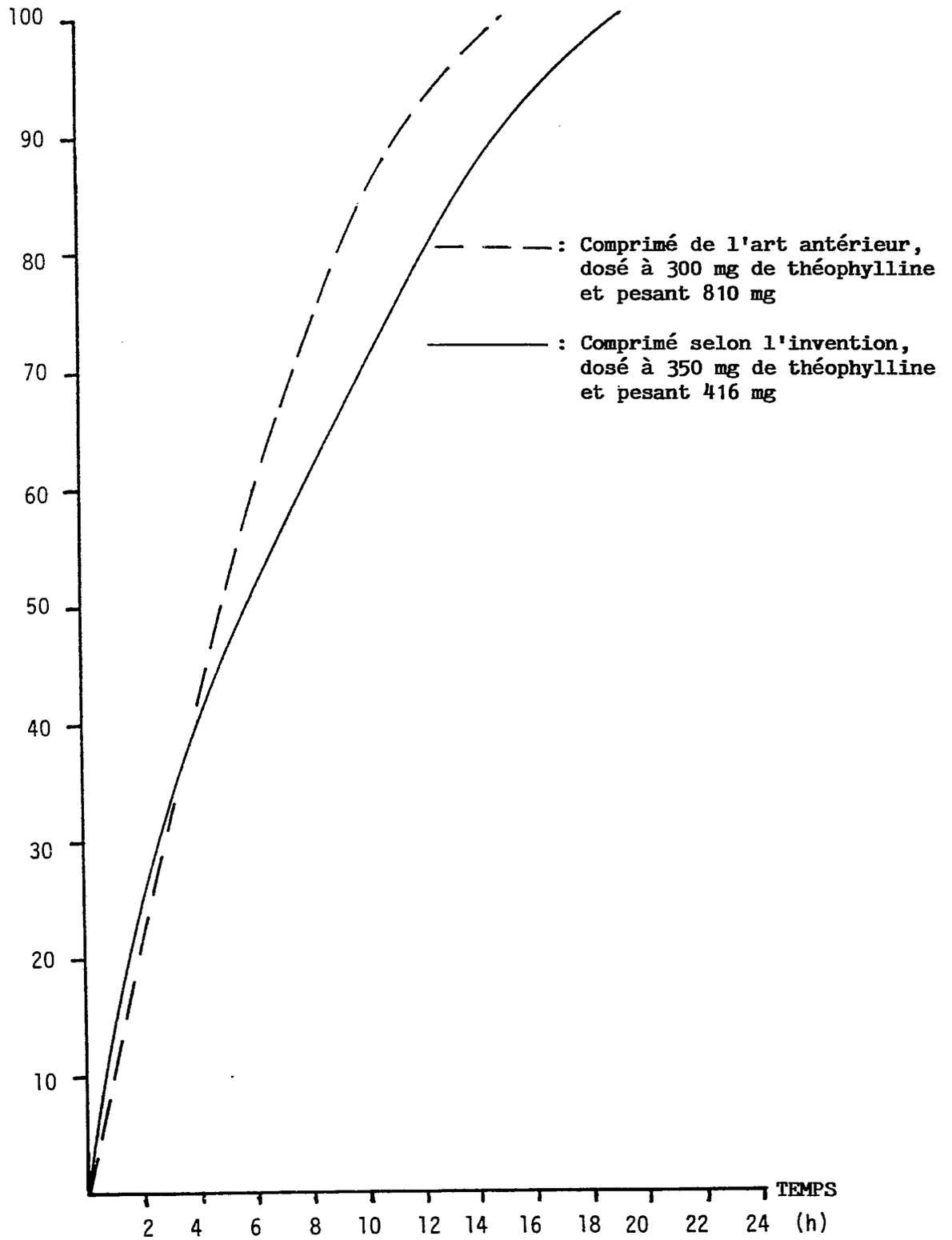
FIGURE 1

% THEOPHYLLINE
LIBEREE



% DE LIBERATION

FIGURE 2



INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 8917461
FA 437070

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|---|---|--|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| X | EP-A-0 168 044 (FUJISAWA PHARMACEUTICALS CO., LTD) * Page 5, ligne 9 - page 7, ligne 31; pages 9,10, exemple 1; revendications 1-7 * | 1,4-7, 10 |
| Y | --- | 8,9,11 |
| X | EP-A-0 157 695 (FOREST LABORATORIES, INC.) * Page 7, ligne 17 - page 9, ligne 5; pages 16-18, exemple 1 * | 1-4,7, 10 |
| X | GB-A-2 154 874 (SANDOZ LTD) * Page 1, lignes 26-61; page 2, exemple 1; page 3, lignes 45-57; revendications 1,6 * | 1,2,4,5, 7 |
| Y | FR-A-1 416 304 (SMITH KLINE AND FRENCH LABORATORIES) * Tout le document * | 8,9,11 |
| | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) |
| | | A 61 K |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur |
| 24-08-1990 | | BOULOIS D.J-M. |
| <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> | | |

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)