(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 764 800**

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **97 07795**

(51) Int Cl^6 : **A 61 K 31/34**

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 23.06.97.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 24.12.98 Bulletin 98/52.

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

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *SANOFI SOCIETE ANONYME* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** ABRAMOVICI BERNARD, GAUTIER JEAN CLAUDE, GROMENIL JEAN CLAUDE et MARRIER JEAN MARIE.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** CABINET LAVOIX.

(54) COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE CONTENANT DES DERIVES DE BENZOFURANNE.

(57) La présente invention concerne une composition pharmaceutique solide pour administration orale, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, comme principe actif, et un agent tensioactif hydrophile non ionique pharmaceutiquement acceptable, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.

FR 2 764 800 - A1

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à une nouvelle composition pharmaceutique pour administration orale contenant comme principe actif un dérivé de benzofuranne.

Plus précisément, l'invention concerne une composition pharmaceutique solide pour administration orale contenant comme principe actif, un dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique.

Par "dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique", on désigne dans le cadre de la présente invention, un composé benzofurannique choisi parmi ceux décrits dans les brevets US 3248401, US 5223510 et EP 338746 ainsi que dans les demandes de brevet WO 88/07996, WO 89/02892, WO 90/02743 et WO 94/29289.

De l'ensemble de ces composés, on peut citer, de manière préférentielle, le 2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-méthylsulfonamidobenzo-furanne ou dronédarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables décrits dans le brevet US 5223510 de même que le 2-n-butyl-3-(3,5-diiodo-4-diéthylaminoéthoxy-benzoyl) benzofuranne ou amiodarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables décrits dans le brevet US 3248401.

De même, par "composition pharmaceutique solide", on entend essentiellement une composition pharmaceutique formée en totalité d'ingrédients solides pulvérulents et compressibles à la température ambiante, comprenant le principe actif et les excipients, ces ingrédients étant essentiellement sous forme de poudre.

Par conséquent, les compositions pharmaceutiques dites semi-solides, formées de substances se présentant sous forme pâteuse ou cireuse lorsqu'elles sont portées à température modérée (< 70°C), ne font pas partie de l'invention.

Les composés antiarythmiques utilisés dans le cadre de l'invention, notamment la dronédarone et l'amiodarone sous forme de leur chlorhydrate, sont caractérisés par une faible solubilité en milieu aqueux.

A titre d'exemple, la courbe de solubilité du chlorhydrate de dronédarone à température ambiante et en fonction du pH révèle une solubilité maximale vers les pH de 3 à 5, d'environ 1 à 2mg/ml mais très faible à des pH de l'ordre de 6 à 7 puisqu'elle n'est plus que 10 µg/ml à pH = 7.

Quant au chlorhydrate d'amiodarone, sa solubilité est, à température ambiante, de 0,3 à 0,9 mg/ml dans la gamme de pH de 3 à 4 et de quelques µg/ml à pH = 7.

Ainsi, il est possible de dissoudre 400mg de chlorhydrate de dronédarone dans 200 ml de milieu aqueux tamponné à pH = 4 (solution aqueuse 0,1M en NaH_2PO_4).

Par contre, dans ce milieu dilué au 1/10 par une solution aqueuse tamponnée à
pH = 7 (solution aqueuse 0,1M en Na_2HPO_4), le chlorhydrate de dronédarone précipite (pH du milieu final : 6,7).

Ces conditions de solubilité étant semblables à celles enregistrées dans le tractus gastro-intestinal, on peut supposer que le chlorhydrate de dronédarone risque d'être soumis, dans l'estomac, à des conditions acides favorables à sa solubilisation mais de rencontrer, au contraire, un milieu de pH = 6 à 7 dès son entrée dans l'intestin, c'est-à-dire un milieu non solubilisant dans lequel il va précipiter.

Ce comportement en milieu intestinal permet probablement d'expliquer **in vivo**, la faible biodisponibilité du chlorhydrate de dronédarone et les différences observées après administration en présence ou non de nourriture.

En fait, on a remarqué que la biodisponibilité du chlorhydrate de dronédarone chez le chien comme chez l'homme est exaltée après la prise de nourriture, en particulier des graisses, qui peut modifier fortement la cinétique de précipitation de ce principe actif et aussi favoriser sa mise en émulsion.

Comme l'absorption de nourriture provoque la sécretion de sels biliaires, qui sont des agents tensioactifs anioniques, celle-ci pourrait semble-t-il influencer de manière favorable la solubilisation du chlorhydrate de dronédarone.

Toutefois, des tests effectués à cet effet, ont montré au contraire que ce principe actif précipite en présence de sels biliaires tel que le taurocholate de sodium.

La mise au point d'une composition pharmaceutique orale de dronédarone, d'amiodarone ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, capable d'éviter la précipitation du principe actif en milieu neutre et de réduire la variabilité d'absorption plasmatique de ce principe actif, c'est-à-dire d'amener une biodisponibilité acceptable indépendamment de la présence de nourriture, reste d'un intérêt essentiel.

Or, on a maintenant trouvé de manière surprenante que l'association d'un agent tensioactif hydrophile non ionique à la dronédarone, l'amiodarone ou à leurs sels pharmaceutiquement acceptables, permet de maintenir la solubilisation de ce principe actif en milieu neutre et de réduire, chez l'homme, sa variabilité d'absorption dans le sang.

Cette observation est d'autant plus surprenante que des tests préliminaires effectués sur chien n'ont pas permis de montrer qu'un agent tensioactif hydrophile non ionique était capable d'augmenter la biodisponibilité à jeun du chlorhydrate

de dronédarone, et par la même occasion, de réduire la variabilité d'absorption plasmatique de ce principe actif.

Ainsi, l'invention se rapporte à une composition pharmaceutique solide pour administration orale comprenant un dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, comme principe actif, et un agent tensioactif hydrophile non ionique pharmaceutiquement acceptable éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.

Cette composition pharmaceutique peut se présenter sous toute forme pharmaceutique solide convenant à l'administration orale telle que comprimé sécable ou non, granule, gélule, poudre en sachet unitaire.

En conséquence, un autre objet de l'invention se rapporte à la composition pharmaceutique orale ci-dessus sous forme de comprimé, granule, gélule ou poudre.

L'agent tensioactif hydrophile non ionique utilisé dans la composition de l'invention peut être choisi parmi :

- des copolymères oxyde d'éthylène/oxyde de propylène ci-après dénommés poloxamères tels que le poloxamère 124 commercialisé sous la marque SYNPERONIC® PE/L44; le poloxamère 188 commercialisé sous la marque PLURONIC® F68 ou SYNPERONIC® PE/F68; le poloxamère 237 commercialisé sous la marque PLURONIC® F87 ou SYNPERONIC® PE/F87; le poloxamère 338 commercialisé sous la marque SYNPERONIC® PE/F108 ou le poloxamère 407 commercialisé sous la marque PLURONIC® F127, SYNPERONIC® PE/F127 ou LUTROL® F127.
- des huiles de ricin polyéthoxylées telles que celles commercialisées sous la marque CREMOPHOR® RH40.
- des polysorbates éthoxylés tels que les polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60 et polysorbate 80 commercialisés respectivement sous les marques TWEEN® 20, TWEEN® 40, TWEEN® 60, et TWEEN® 80.
- ou encore des hydroxystéarates de polyéthylène tels que l'hydroxystéarate de polyéthylène 660 commercialisé sous la marque SOLUTOL® HS15.

A titre d'agent tensioactif préféré, on peut citer le poloxamère 407.

Habituellement, le tensioactif hydrophile non ionique en question est incorporé dans les compositions solides de l'invention à raison de 1% à 50% en poids par rapport au principe actif sous forme de base quelque soit la forme pharmaceutique, unitaire ou non, adoptée pour leur conditionnement.

Pour la préparation de compositions solides sous forme de comprimé ou conditionnées sous forme de gélule, on utilisera par exemple de 1% à 20% en poids de tensioactif par rapport au principe actif sous forme de base, de préférence de 5% à 15%.

A titre indicatif mais non limitatif, la quantité de principe actif peut varier de 50 à 500mg par unité d'administration sous forme de comprimé, ce qui entraîne l'incorporation d'une quantité d'agent tensioactif entre 0,5 et 100mg. Ces quantités d'agent tensioactif se révèlent parfaitement acceptables avec des formes pharmaceutiques telles que comprimé ou gélule dont les tailles resteront compatibles avec une administration orale.

A titre préférentiel, des compositions pharmaceutiques solides de l'invention par exemple sous forme de comprimé ou de gélule peuvent contenir de 200 à 400mg de principe actif calculés sous forme de base et de 5% à 15% plus particulièrement 10% en poids de tensioactif hydrophile non ionique par rapport au principe actif sous forme de base.

Pour un conditionnement sous forme de poudre en sachet unitaire, on pourra utiliser de 1% à 50% en poids d'agent tensioactif hydrophile non ionique par rapport au principe actif sous forme de base.

Outre, le tensioactif en question, les compositions sous forme solide, selon l'invention, comprendront d'autres excipients pharmaceutiques généralement utilisés dans l'élaboration de formes pharmaceutiques orales.

Ces substances sont parfaitement connues de l'homme du métier qui pourra aisément les sélectionner selon le type de composition orale choisi.

A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer des liants généralement des dérivés cellulosiques comme la méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, la méthylhydroxypropylcellulose ou encore des macrogols tels que le macrogol 6000; des agents d'écoulement tels que la silice colloïdale; des polymères ou copolymères de vinylpyrrolidone tels que la polyvinylpyrrolidone; des diluants tels que le lactose ou le mannitol; des amidons tels que l'amidon de blé ou de maïs; des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le stéaryl fumarate de sodium.

Les compositions de l'invention peuvent être préparées par mise en oeuvre de procédés connus comprenant notamment des techniques de granulation par voie sèche ou humide, par fusion ou par compression directe pour la formation de comprimés.

Par exemple, on peut préparer des comprimés par granulation humide en mélangeant au stade initial l'ensemble des ingrédients y compris le principe actif et l'agent tensioactif, à l'exception toutefois du lubrifiant.

On réalise ensuite des opérations de mouillage avec de l'eau purifiée, sèchage et calibrage du grain obtenu, lubrification et compression ou remplissage direct de gélules.

Selon des variantes de cette méthode :

a) on mélange au stade initial l'ensemble des ingrédients y compris le principe actif à l'exception du tensioactif et du lubrifiant et on poursuit par des opérations de mouillage avec une solution aqueuse du tensioactif, granulation, sèchage, calibrage, lubrification et compression ou remplissage direct de gélules.

ou

b) on mélange au stade initial l'ensemble des ingrédients y compris le principe actif et le tensioactif à l'exception du liant et du lubrifiant et on poursuit par la suite par des opérations de mouillage avec une solution aqueuse du liant, granulation, sèchage, calibrage, lubrification et compression ou remplissage direct de gélules.

On peut également modifier ces méthodes en incluant un procédé de granulation continu faisant appel à la technique du lit d'air fluidisé au stade de l'opération de mouillage.

En outre, il est possible d'utiliser également un procédé par lequel on mélange au stade initial l'ensemble des ingrédients, à l'exception du lubrifiant, que l'on chauffe à une température de l'ordre de 60°C à 65°C. On réalise alors des opérations de granulation à chaud, calibrage après refroidissement, lubrification et compression ou remplissage direct de gélules.

Selon des techniques de granulation par voie sèche, on mélange d'abord l'ensemble des ingrédients comprenant le principe actif et le tensioactif à l'exception du lubrifiant et on poursuit alors par des opérations de tamisage, compactage, calibrage, lubrification et compression ou remplissage direct de gélules.

Finalement, on peut opérer par compression directe en mettant en oeuvre la suite des opérations suivantes : mélange des ingrédients dont le principe actif et l'agent tensioactif sauf le lubrifiant puis tamisage et mélange, ensuite lubrification et finalement compression ou remplissage direct de gélules.

Les caractéristiques et avantages des compositions orales selon l'invention apparaîtront à la lumière de la description ci-après à partir de compositions orales particulières données à titre d'exemple en référence aux dessins ci-annexés.

I. · Essai de maintien en solution à pH = 6,7

A. Principe actif seul

On a réalisé des solutions à 2mg/ml de chlorhydrate de dronédarone en milieu tamponné phosphate acide (NaH_2PO_4) à pH=4,5 pendant 2 heures à 37° C en présence ou non de x% de tensioactif hydrophile non ionique à étudier, calculés en poids par rapport au principe actif sous forme de base.

On a ensuite dilué cette solution au 1/10ème dans un milieu phosphate neutre (Na_2HPO_4+NaH_2PO_4), le pH de la solution finale étant de 6,7.

Après 2 heures à 37°C, on a filtré sur filtre de marque ACRODISC® de 5 µm et dosé le principe actif en solution par spectrométrie U.V.

On a ainsi obtenu les résultats suivants :

Agent tensioactif	x%	% de chlorhydrate de dronédarone en solution
TWEEN® 20	50	65
TWEEN® 40	50	63
TWEEN® 60	50	74
TWEEN® 80	50	69
SYNPERONIC® PE/F68	50	74
SYNPERONIC® PE/F87	50	75
SYNPERONIC® PE/F127	50	95
CREMOPHOR® RH 40	50	64
SOLUTOL® HS 15	50	59
SYNPERONIC® PE/F127	10	78
SYNPERONIC® PE/F127	5	63
-	-	5

B. Principe actif sous forme de comprimé

On a réalisé des solutions à 2mg/ml de chlorhydrate de dronédarone (exprimé sous forme de base) en milieu tamponné phosphate acide (NaH_2PO_4) à pH = 4,5 ou à 2mg/ml de chlorhydrate d'amiodarone, dans un milieu tamponné à pH = 3,5.

Ces solutions ont été obtenues en mettant à dissoudre des comprimés de chlorhydrate de dronédarone ou de chlorhydrate d'amiodarone contenant ou non 10% de poloxamère 407 (SYNPERONIC® PE/F127), à savoir :

	Comprimés	
	α (mg)	A (mg)
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400mg de base)	426	426
Méthylhydroxypropylcellulose	12	12
Lactose monohydraté	63,6	63,6
Amidon de maïs modifié	60	60
Polyvinylpyrrolidone	30	30
Silice colloïdale anhydre	2,4	2,4
SYNPERONIC® PE/F127	-	40
Stéarate de magnésium	6	6
	600	640

	Comprimés	
	β (mg)	B (mg)
Chlorhydrate d'amiodarone	200	200
Lactose monohydraté	71	71
Amidon de maïs modifié	66	66
Polyvinylpyrrolidone réticulée	6	6
Silice colloïdale anhydre	2,4	2,4
SYNPERONIC® PE/F127	-	20
Stéarate de magnésium	4,6	4,6
	350	370

Après 2 heures de dissolution à 37° C, on dilue ces solutions au 1/10ème dans un milieu phosphate neutre (Na_2HPO_4 + NaH_2PO_4), le pH de la solution finale étant de 6,7.

On a alors poursuivi le test comme décrit au paragraphe A. ci-dessus et on a obtenu les résultats suivants :

	% de chlorhydrate de dronédarone en solution
Comprimé α	4,6
Comprimé A	80

	% de chlorhydrate d' amiodarone en solution
Comprimé β	55
Comprimé B	100

Ces résultats montrent que, dans des comprimés, l'incorporation de 10% en poids de poloxamère 407 par rapport à la dronédarone base ou au chlorhydrate d'amiodarone, permet de maintenir en solution de 80% à 100% de principe actif durant 2 heures.

II. Tests de pharmacocinétique

Des tests comparatifs avec le chlorhydrate de dronédarone ont été effectués sur 16 volontaires de sexe masculin, 8 d'entre eux étant à jeun, les 8 autres non.

Ces essais ont été pratiqués à partir de comprimés de l'invention : l'un à 10% en poids d'agent tensioactif par rapport au poids de dronédarone sous forme de base, (Comprimé A ci-dessus), l'autre à 5% en poids du même tensioactif (Comprimé C ci-dessous) à savoir :

Comprimé C	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400mg de base)	426
Méthylhydroxypropylcellulose	12
Lactose monohydraté	63,6
Amidon de maïs modifié	60
Polyvinylpyrrolidone	30
Silice colloïdale anhydre	2,4
SYNPERONIC® PE/F127	20
Stéarate de magnésium	6
	620

comparativement à des compositions dépourvues d'agent tensioactif hydrophile non ionique, c'est-à-dire :

a) comprimé α ci-dessus

b) gélule dotée d'une composition de formulation :

	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 200mg de base)	213
Amidon de maïs modifié	86,2
Lactose monohydraté	129,2
Talc	48
Silice colloïdale anhydre	1,2
Stéarate de magnésium	2,4
	480

Chacun de ces volontaires a reçu une dose unique de chlorhydrate de dronédarone équivalant à 800mg de base sous forme de gélule ci-dessus, de Comprimé α, de Comprimé A ou de Comprimé C, chaque dose unique étant espacée de la suivante d'une période de 7 jours.

Chez chaque sujet, on a alors effectué des dosages plasmatiques de dronédarone 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 16 et 24 heures après administration et on a relevé les concentrations maximales de ce principe actif (C max en ng/ml) ainsi que l'aire sous les courbes définies par la concentration du principe actif en fonction du temps (AUC en ng.h/ml).

On a répété ce protocole dans une deuxième série d'essais effectués sur les deux mêmes groupes de 8 volontaires alternés, à savoir les 8 volontaires à jeun effectuant le test non à jeun et vice versa.

Les résultats obtenus à jeun sont reproduits à la Figure I en annexe et ceux obtenus non à jeun apparaissent à la Figure II en annexe sur lesquelles :

a) la courbe dénommée "gélule" représente la concentration plasmatique moyenne obtenue avec la composition sous forme de gélule.
b) la courbe dénommée "Comprimé α" représente la concentration plasmatique moyenne obtenue avec le Comprimé α
c) la courbe dénommée "Comprimé A" représente la concentration plasmatique moyenne obtenue avec le Comprimé A contenant 10% de tensioactif SYNPERONIC® PE/F127.
d) la courbe dénommée "Comprimé C" représente la concentration plasmatique moyenne obtenue avec le Comprimé C contenant 5% de tensioactif SYNPERONIC® PE/F127.

De ces courbes, on peut notamment :

1) déduire que la présence de l'agent tensioactif exalte la biodisponibilité à jeun du principe actif.
2) dresser les tableaux comparatifs suivants à partir des résultats des C max et AUC obtenus avec chaque formulation chez les volontaires non à jeun par rapport aux résultats correspondants chez les volontaires à jeun, ramenés à 1 :

TABLEAU I

Rapport des C max	Traitement			
	gélule	Comprimé α	Comprimé C	Comprimé A
A jeun	1	1	1	1
Non à jeun	12,5	10,3	4,8	2,7

TABLEAU II

Rapport des AUC	Traitement			
	gélule	Comprimé α	Comprimé C	Comprimé A
A jeun	1	1	1	1
Non à jeun	16,7	8,9	5,3	3,2

Ces tableaux montrent que l'agent tensioactif est capable de réduire d'un facteur 2 à 5 les variations de concentrations plasmatiques maximales en principe actif obtenues chez le sujet non à jeun par rapport au sujet à jeun (Tableau I).

De même, on peut conclure que les variations importantes de biodisponibilité enregistrées avec des compositions sans tensioactif ont pu être réduites d'un facteur 1,5 à 5 (Tableau II).

Les Exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation suivante:

Ingrédients	mg	%
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de base)	426	65,5
Méthylhydroxypropylcellulose	21,1	3,25
Lactose monohydraté	46,55	7,2
Amidon de maïs	45,5	7
Polyvinylpyrrolidone	65	10
Poloxamère 407	40	6,15
Silice colloïdale anhydre	2,6	0,4
Stéarate de magnésium	3,25	0,5
	650	100

par application du procédé ci-dessous:

On mélange, après tamisage, 724,2g de chlorhydrate de dronédarone, 35,9g de méthylhydroxypropylcellulose, 79,1g de lactose monohydraté, 77,4g d'amidon de maïs et 82,9g de polyvinylpyrrolidone.

On humecte le mélange avec 68g de poloxamère 407 (SYNPERONIC® PE/F127) en solution dans 408g d'eau purifiée et on granule. On sèche la masse humide à une température de l'ordre de 50°C et on calibre sur tamis de 1,250mm d'ouverture de maille. Au grain ainsi calibré, on mélange 27,6g de polyvinylpyrrolidone, 4,4g de silice colloïdale anhydre et 5,5g de stéarate de magnésium puis on comprime le mélange final à raison de 650mg par unité.

EXEMPLE 2

Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation identique à celle de l'Exemple 1 par application du procédé ci-dessous :

On mélange après tamisage, 724,2g de chlorhydrate de dronédarone, 35,9g de méthylhydroxypropylcellulose, 79,1g de lactose monohydraté, 77,4g d'amidon de maïs, 82,9g de polyvinylpyrrolidone et 68g de poloxamère 407 (SYNPERONIC® PE/F127). On humecte ensuite le mélange avec de l'eau purifiée puis on procède de la même manière qu'à l'Exemple 1 pour obtenir des comprimés d'un poids de 650mg par unité.

EXEMPLE 3

Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation identique à celle de l'Exemple 1, par application du procédé ci-dessous :

On mélange, après tamisage, 724,2g de chlorhydrate de dronédarone, 79,1g de lactose monohydraté, 77,4 g d'amidon de maïs, 82,9g de polyvinylpyrrolidone et 68g de poloxamère 407 (SYNPERONIC® PE/F127). On humecte le mélange avec 35,9g de méthylhydroxypropylcellulose en solution dans 408g d'eau purifiée et on granule. On sèche la masse humide à une température de l'ordre de 50°C et on calibre sur tamis de 1,250mm d'ouverture de maille. Au grain ainsi calibré, on mélange 27,6g de polyvinylpyrrolidone, 4,4g de silice colloïdale anhydre et 5,5g de stéarate de magnésium puis on comprime le mélange final à raison de 650mg par unité.

EXEMPLE 4

Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation suivante :

Ingrédients	mg	%
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de base)	426	65,5
Cellulose microcristalline	65	10
Silice colloïdale anhydre	2,6	0,4
Lactose anhydre	42,65	6,6
Polyvinylpyrrolidone	13	2
Poloxamère 407	40	6,15
Macrogol 6000	57,5	8,85
Stéarate de magnésium	3,25	0,5
	650	100

par mise en oeuvre du procédé ci-dessous :

On mélange, après tamisage, 724,2g de chlorhydrate de dronédarone, 110,5g de cellulose microcristalline, 2,2g de silice colloïdale anhydre, 72,5g de lactose anhydre, 22,1g de polyvinylpyrrolidone, 68g de poloxamère 407 (SYNPERONIC®

PE/F127) et 97,8g de macrogol 6000. Sous agitation lente, on porte la température du mélange à 65°C, en cuve thermostatée. On granule ce mélange sous agitation rapide, refroidit jusqu'à température ambiante puis calibre. Au grain calibré, on mélange alors 2,2g de silice colloïdale anhydre et 5,5g de stéarate de magnésium puis on comprime le mélange final à raison de 650mg par unité.

Ce procédé de granulation peut être également réalisé en appareillage à lit d'air fluidisé.

EXEMPLE 5

Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation identique à celle de l'Exemple 4, par application du procédé ci-dessous :

On mélange, après calibrage, 724,2g de chlorydrate de dronédarone, 110,5g de cellulose microcristalline, 2,2g de silice colloïdale anhydre, 72,5g de lactose anhydre, 22,1g de polyvinylpyrrolidone, 68g de poloxamère 407 fondu (SYNPERONIC® PE/F127) et 97,8g de macrogol 6000 fondu.

On poursuit ensuite de la même manière qu'à l'Exemple 4 pour obtenir des comprimés d'un poids de 650 mg par unité.

EXEMPLE 6

Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation identique à celle de l'Exemple 4, toutefois après remplacement du macrogol 6000 par une quantité équivalente de poloxamère 407, et ce, par application du procédé ci-dessous :

On mélange après calibrage, 724,2g de chlorhydrate de dronédarone, 110,5g de cellulose microcristalline, 2,2g de silice colloïdale anhydre, 72,5g de lactose anhydre, 22,1g de polyvinylpyrrolidone et 166,7g de poloxamère 407 (SYNPERONIC® PE/F127).

On poursuit ensuite de la même manière qu'à l'Exemple 4 pour obtenir des comprimés d'un poids de 650mg par unité.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique solide pour administration orale, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, comme principe actif, et un agent tensioactif hydrophile non ionique pharmaceutiquement acceptable, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.

2. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique est la dronédarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique est l'amiodarone ou un des ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est le chlorhydrate.

5. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est choisi parmi des poloxamères, des huiles de ricin polyéthoxylées, des polysorbates éthoxylés et des hydroxystéarates de polyéthylène.

6. Composition pharmaceutique selon la Revendication 5, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est choisi parmi les poloxamère 124, poloxamère 188, poloxamère 237, poloxamère 338, poloxamère 407, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80 et le produits CREMOPHOR® RH 40 ou SOLUTOL® HS15.

7. Composition pharmaceutique selon la Revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionisé est le poloxamère 407.

8. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'agent hydrophile non ionique est présent à raison de 1% à 50% en poids du principe actif sous forme de base.

9. Composition pharmaceutique selon la Revendication 8 sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est présent à raison de 1% à 20% en poids du principe actif sous forme de base.

10. Composition pharmaceutique selon la Revendication 9, sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est présent à raison de 5% à 15% en poids du principe actif sous forme de base.

11. Composition pharmaceutique selon, une des Revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient de 50 à 500mg de principe actif.

12. Composition pharmaceutique selon la Revendication 11 sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce qu'elle contient de 200 à 400mg de principe actif.

13. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 12 sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce qu'elle contient de 200 à 400mg de principe actif calculés sous forme de base et 10% en poids d'agent tensioactif hydrophile non ionique par rapport au principe actif sous forme de base.

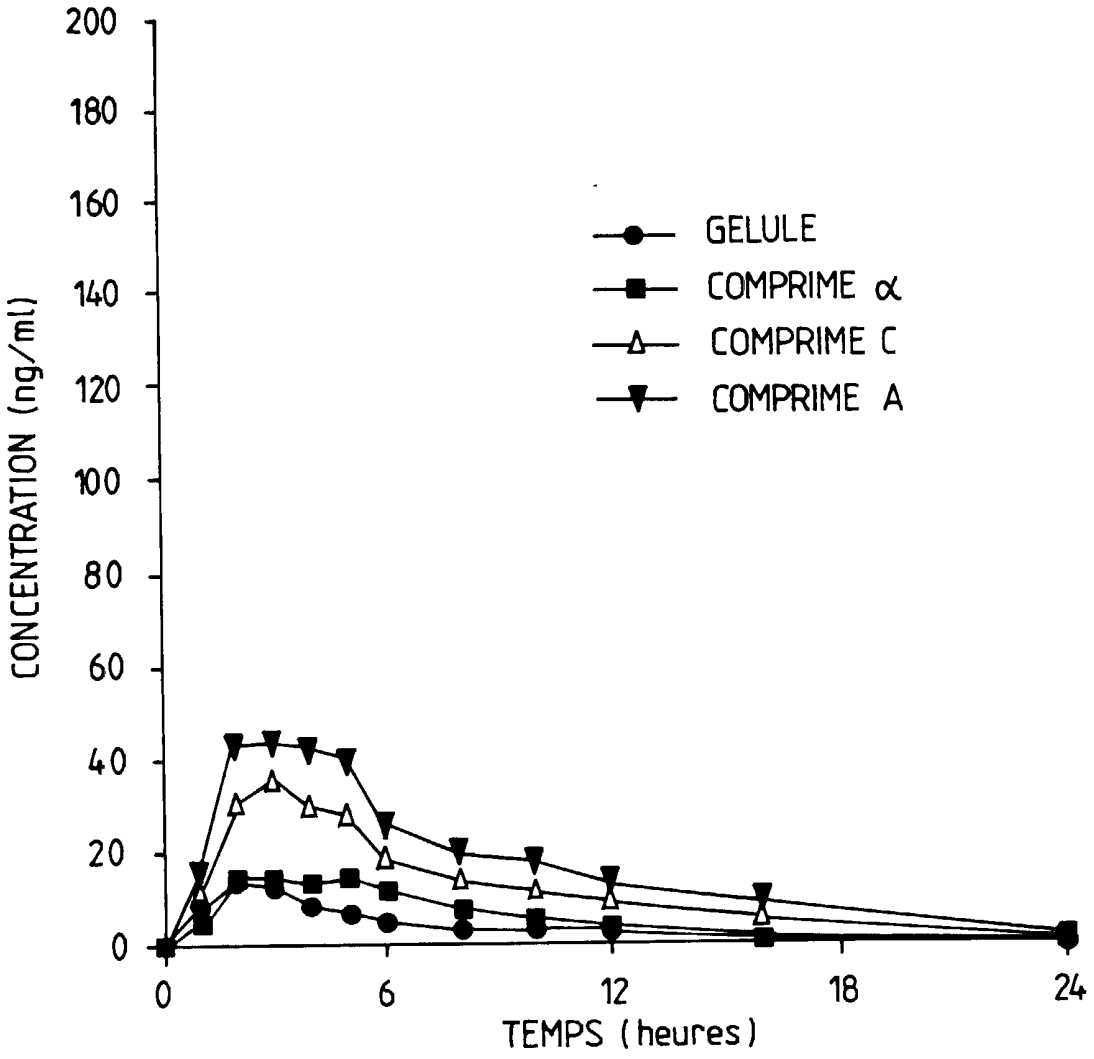
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
CONCENTRATION (ng/ml)
GELULE
COMPRIME α
COMPRIME C
COMPRIME A
0
6
12
18
24
TEMPS (heures)

FIG. 1

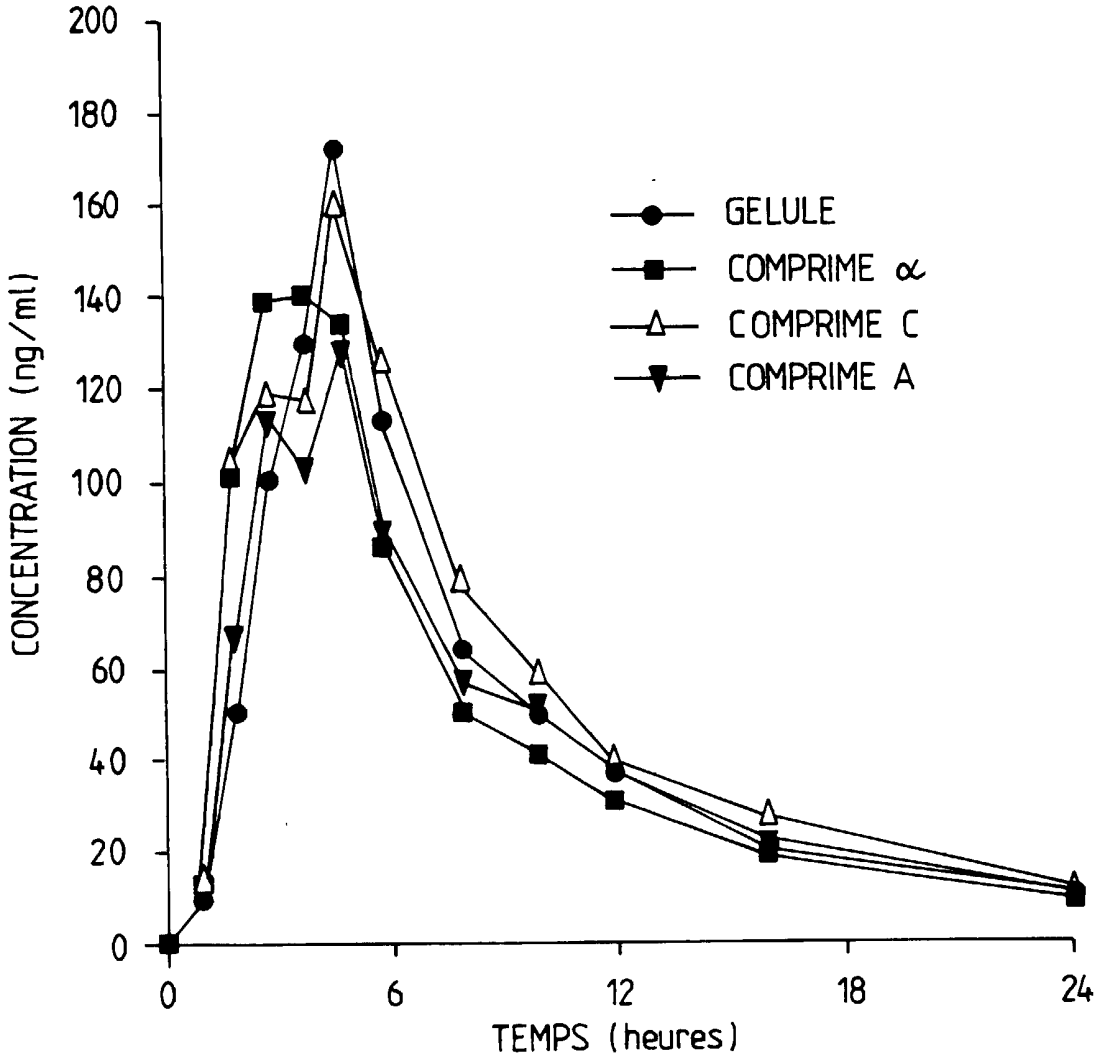
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
CONCENTRATION (ng/ml)
0
6
12
18
24
TEMPS (heures)
GELULE
COMPRIME α
COMPRIME C
COMPRIME A

FIG. 2

2764800

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

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

N° d'enregistrement national

FA 545047
FR 9707795

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
A	FR 2 735 978 A (SANOFI) * le document en entier * ---	1-13
A	US 5 118 707 A (R. CHATTERJEE ET AL.) * revendications * * exemples * ---	1-13
A	WO 97 17064 A (SANOFI) * revendications * ---	1-13
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 8, 21 août 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 93077, XP002057969 * abrégé * & R. V. MARTIN-ALGARRA ET AL.: "EFFECTS OF POLYSORBATE 80 ON AMIODARONEINTESTINAL ABSORPTION IN THE RAT" INT. J. PHARM., vol. 122, no. 1,2, - 1995 pages 1-8, ---	1-13
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 6, 8 août 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 65480, XP002057970 * abrégé * & R. V. MARTIN-ALGARRA ET AL.: "EFFECTS OF SURFACTANTS ON AMIODARONE INTESTINAL ABSORPTION.I.SODIUM LAURYL SULFATE." PHARM. RES., vol. 11, no. 7, - 1994 pages 1042-1047, ---	1-13

-/--

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)

A61K

1

Date d'achèvement de la recherche: 6 mars 1998

Examinateur: Scarponi, U

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

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

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

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

2764800

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

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

N° d'enregistrement national

FA 545047
FR 9707795

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 26, 29 décembre 1969 Columbus, Ohio, US; abstract no. 128658, XP002057971 * abrégé * & J. L. RAVIN ET AL.: "EFFECT OF POLYSORBATE 80 ON THE SOLUBILITY AND IN VIVO AVAILABILITY OF 2-BUTYL-3-BENZOFURANYL 4-[2-(DIETHYLAMINO)ETHOXY]-3,5-DIIODOPHENYL KETONE HYDROCHLORIDE (SKF 33134 A)." J. PHARM. SCI., vol. 58, no. 10, - 1969 pages 1242-1245, -----	1-13

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
6 mars 1998	Scarponi, U

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

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

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

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)