RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 473 308**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 81 00087**

(54) **Composition pharmaceutique à effet prolongé et son procédé de préparation.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). **A 61 K 9/22.**

(22) Date de dépôt ..... 6 janvier 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA, 11 janvier 1980, n° 111.430 et 17 octobre 1980, n° 194.453.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 29 du 17-7-1981.

(71) Déposant : Société dite : THE BOOTS COMPANY LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

(72) Invention de : James Michael Dunn et John Francis Lampard.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

La présente invention est relative à des compositions pharmaceutiques sous forme de comprimés dans lesquels on obtient un effet retard de la libération d'un agent thérapeutique. L'invention convient particulièrement à la préparation de comprimés contenant des agents anti-inflammatoires comme l'acide acétylsalicylique (dit ci-après ASA), l'indométhacine, le fenoprofen, le naproxen, l'ibuprofen et le flurbiprofen qui sont utilisés par exemple dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive et de l'arthrose. Dans le traitement de ces maladies, il est nécessaire de donner des agents thérapeutiques pendant de longs laps de temps. On sait que l'utilisation d'Aspirine, en thérapeutique à long terme, peut provoquer des effets secondaires indésirables et de nombreuses tentatives ont été faites pour réduire ces effets secondaires.

La présente invention a pour but de fournir des compositions thérapeutiques sous forme de comprimés qui, lorsqu'on les administre par voie orale, fournissent une désintégration à effet retard du comprimé, fournissent des temps de dissolution prolongés de la part de l'agent thérapeutique et fournissent des taux sanguins soutenus de l'agent thérapeutique actif chez le malade. On a découvert que la présente invention permet d'atteindre ces buts, en réglant les proportions relatives de l'agent thérapeutique, d'un agent régulateur de la libération du principe actif et d'un agent promoteur de l'érosion.

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique à effet retard, sous forme de comprimés, comprenant une quantité efficace d'un agent thérapeutique actif par voie orale, de 0,8 à 1,6% en poids d'un agent de libération du principe actif et de 1,0 à 7,5% en poids d'un agent promoteur de l'érosion, les proportions relatives des constituants étant telles qu'un facteur critique calculé suivant l'équation I:

$$CF = \frac{CA}{1/(CS)} \qquad I$$

dans laquelle CF représente le facteur critique, CA représente la quantité d'agent thérapeutique par comprimé en mg

divisée par la quantité d'agent régulateur de la libération par comprimé en mg et CS représente la quantité d'agent promoteur de l'érosion par comprimé en mg divisée par la quantité d'agent régulateur de la libération par comprimé en mg, est compris entre 20 et 450.

Tous les pourcentages sont exprimés en poids, en pourcentages du poids total du comprimé. La proportion pondérale d'agent régulateur de la libération du principe actif est de 1,15 à 1,6% de préférence, et la proportion pondérale de l'agent promoteur de l'érosion est de préférence de 2 à 5%.

Il convient que le facteur critique ait une valeur supérieure à 50 et ait de préférence une valeur de 80 à 330 et, mieux, de 210 à 330.

L'agent régulateur de la libération du principe actif est de préférence l'acéto-phtalate de cellulose. Comme autres agents de libération appropriés, on citera les dérivés cellulosiques cités dans le brevet des E.U.A. 2.196.768 de Hiatt, la gomme laque, la zéine, les résines acryliques, la sandaraque et la gomme laque modifiée.

L'agent promoteur de l'érosion préféré est l'amidon de maïs. Comme autres agents promoteurs de l'érosion, on citera l'amidon de riz, la fécule de pomme de terre et autres amidons végétaux équivalents, l'amidon et dérivés d'amidon modifiés, les dérivés de cellulose et les dérivés de cellulose modifiés (par exemple la méthyl cellulose, la carboxyméthylcellulose sodique), l'acide alginique et les alginates, la bentonite, la veagum, la polyvinylpyrrolidone réticulée, les résines échangeuses d'ions ainsi que les gommes comme l'agar-agar et le guar, par exemple.

D'une façon générale, les comprimés d'ASA contiennent de 650 à800 mg d'ASA par comprimé, d'environ 5,0 à 13,6 mg par comprimé d'agent régulateur de la libération du principe actif, et d'environ 13,4 à 63,8 mg par comprimé d'agent promoteur de l'érosion.

D'autres agents thérapeutiques anti-inflammatoires peuvent être utilisés dans les compositions pharmaceutiques

suivant la présente invention. Par exemple, on peut préparer des comprimés contenant de 400 à 600 mg d'ibuprofen par comprimé ou de 100 à 300 mg de flurbiprofen par comprimé.

Les compositions pharmaceutiques suivant la présente invention peuvent également contenir des charges ou diluants inertes, des adjuvants d'écoulement ou de transformation en comprimés.

Les comprimés suivant la présente invention ont de préférence une dureté de 65 à 180 N suivant l'échelle Schleuniger. Toutefois, il a été démontré qu'on peut obtenir des caractéristiques satisfaisantes de libération du principe actif avec des comprimés de dureté variable. Cela facilite la production à grande échelle des comprimés, car toute variation de dureté produite par l' installation de transformation en comprimés ne provoque pas de modification significative des caractéristiques de libération.

On peut préparer les compositions suivant la présente invention en dissolvant l'agent régulateur de la libération dans un solvant organique approprié, notamment un alcool aliphatique inférieur comme le méthanol, l'isopropanol ou le n-propanol, l'acétone, et des cétones aliphatiques inférieures comme la méthyl éthyl cétone, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, l'acétate d'éthyle et des hydrocarbures non chlorés, ou dans un mélange de solvants, par exemple de chlorure de méthylène et d'alcool dénaturé (1/1 vol/vol).

L'agent thérapeutique, sous forme pulvérulente, est intimement mélangé avec l'agent promoteur de l'érosion, de préférence de l'amidon de maïs, et la solution d'agent régulateur de la libération du principe actif, de préférence d'acéto-phtalate de cellulose, est ajoutée en continu aux poudres en cours de mélange. On poursuit le mélange de façon à obtenir une masse granulaire humide. On sèche le mélange humide afin d'éliminer le solvant organique résiduel, ce qui laisse l'agent régulateur de la libération du principe actif en contact intime avec les particules

de l'agent thérapeutique et de l'agent promoteur de l'érosion. La masse granulaire est réduite en granules de dimensions appropriée, en forçant le matériau à travers un tamis, et les granules secs sont mélangés afin d'assurer leur homogénéité avant d'être transformés en comprimés à l'aide d'une presse à comprimés classique, rotative ou à poste de compression unique. On peut ensuite directement soumettre les comprimés à une opération d'impression à l'aide d'une installation classique d'impression sur comprimés et de matériaux classiques permettant d'identifier le produit. On peut également identifier les comprimés par impression en creux du produit final au cours de la compression.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de la présente invention. Les exemples se rapportent au dessin annexé, donné uniquement à titre d'exemple, dans lequel:

- la Fig. 1 est une illustration graphique des résultats du test décrit à l'exemple 7, indiquant les taux sériques moyens d'ASA en cours des 8 premières heures d'une étude de 24 heures chez deux sujets recevant chacun deux comprimés de 650 mg sous la forme d'une prise unique de 1300 mg d'ASA, lesdits comprimés étant préparés conformément à l'invention (trait plein et trait discontinu) par comparaison avec un comprimé unique de 650 mg, également suivant l'invention (trait en points et tirets);

- la Fig.2 est une illustration graphique des résultats du test décrit à l'exemple 8, indiquant les taux sériques moyens d'acide salicylique pendant un laps de temps de 120 heures comprenant des prises multiples par voie orale (neuf prises de 2 x 650 mg chaque, toutes les 12 heures, pendant un laps de temps de 96 heures) de comprimés d'ASA suivant l'invention chez 8 sujets, les prélèvements sanguins étant effectués aux temps (heures) indiqués.

- la Fig.3 est une illustration graphique des résultats du test rapporté à l'exemple 8 et décrit à propos de la Fig.2, indiquant les taux sériques d'ASA;

- la Fig.4 est une représentation graphique du modèle à deux compartiments utilisé pour obtenir les courbes d'absorption simulées d'ordre zéro illustrées aux Fig.5 et 6;

- la Fig.5 est une illustration graphique des résultats d'une comparaison effectuée entre une courbe simulée d'ordinateur pour une absorption d'ASA d'ordre zéro (trait plein) et les valeurs effectivement obtenues sur des prélèvements de sang effectués au jour 1 de traitement sur le sujet 1 (trait discontinu) de l'exemple 8; et

- la Fig.6 est une illustration graphique des résultats d'une comparaison effectuée entre la valeur théorique d'une absorption d'ASA d'ordre zéro (trait plein) chez un second sujet et les valeurs effectivement obtenues sur des prélèvements sanguins effectués au jour 1 du traitement sur le sujet 2 (trait discontinu) de l'exemple 8.

Exemple 1

On verse lentement 67,3 g d'acéto-phtalate de cellulose sur le tourbillon d'un mélange d'éthanol (dénaturé; 625 ml) et de chlorure de méthylène (175 ml) produit par un agitateur haute vitesse. On continue à agiter jusqu'à complète dissolution.

On désagrège 4,375 kg d'ASA (cristaux de 0,42 mm;USP) et 0,2255 kg d'amidon de maïs USP à travers un tamis à mailles de 0,42 mm d'ouverture, en les faisant tomber dans le bol d'un mélangeur Hobart. On mélange les poudres sèches pendant 5 minutes à la vitesse n°1. On ajoute la solution d'acéto-phtalate de cellulose aux poudres soumises au mélange, en 30 secondes, tout en mélangeant à la vitesse n° 1. On continue à mélanger pendant 4 minutes à la vitesse n°2 afin de provoquer la granulation.

On verse la masse granulaire humide sur des plateaux en acier inoxydable et on sèche à l'air jusqu'à ce qu'on puisse la faire passer par force à travers un tamis à mailles de 0,84 mm d'ouverture. Après passage à travers le tamis, on sèche le produit granulaire à l'air agin d'éliminer le solvant. On pèse les granules, on les mélange en

les faisant basculer, et on les comprime à l'aide d'une presse à comprimés rotative classique en utilisant des outils biseautés plats de 12,7 mm afin d'obtenir des comprimés contenant 650 mg d'ASA et ayant une dureté de 80 à 100 N (Schleuniger).

Exemple 2

On verse lentement 750 g d'acéto-phtalate de cellulose sur le tourbillon d'un mélange de 3750 ml de chlorure de méthylène et 3750 ml d'éthanol. On continue à agiter jusqu'à complète dissolution.

On introduit 60 kg d'ASA pulvérulent (USP; granulométrie de 0,177 mm) et 3,0 kg d'amidon de maïs USP dans le bol d'un mélangeur Littleford MGT 400. On mélange les poudres sèches en utilisant le rotor à la vitesse n°1 pendant deux minutes. On verse la solution d'acéto-phtalate de cellulose, en continu, sur les poudres , tout en mélangeant à une vitesse du rotor n°1 et une vitesse du hachoir n°1. Après addition de la solution, on continue à mélanger en faisant fonctionner le rotor et le hachoir à la vitesse n°2, jusqu'à obtention d'une masse granulaire appropriée. On étale la masse granulaire humide sur des plateaux en acier inoxydable et on sèche dans un four à convexion forcée à une température non supérieure à 49°C. On traite la masse granulaire sèche à l'aide d'un dispositif de transformation en granules Jackson Crockatt portant un tamis en acier inoxydable à mailles de 1,19 mm d'ouverture. Après séchage des granules ayant les dimensions voulues, on les mélange dans un mélangeur à tambour pendant 5 minutes et on les comprime à l'aide d'une presse à comprimés rotative classique en utilisant un appareillage en forme de capsules afin d'obtenir des comprimés contenant 800 mg d'ASA et ayant une dureté de 80 à 110 N (Schleuniger).

Exemples 3 à 6

On prépare, comme décrit à l'exemple 1, quatre lots de comprimés ayant les compositions indiquées au tableau 1. Le temps de désintégration dans un tampon à pH 7,5 est déterminé conformément au protocole opératoire décrit à la

TABLEAU 1

Exemple n°	Composition (mg/comprimé)	Facteur critique (CF)	Temps de désintégration	Propriétés de libération	Quantité d'ASA libérée au bout des temps indiqués Temps (min.)	mg	%
3	ASA 650 Amidon 13,4 APC ϕ 10	87	> 180 minutes	ordre zéro	60 180 300	189 467 640	29,1 71,8 98,5
4	ASA 650 Amidon 13,4 APC ϕ 5	348	> 240 minutes	ordre zéro	60 180 300	204 469 651	31,3 72,2 100,2
5	ASA 800 Amidon 40 APC ϕ 10	320	> 210 minutes	ordre zéro	60 180 300	229 574 783	28,6 71,8 97,9
6	ASA 650 Amidon 33,5 APC ϕ 10	218	> 180 minutes	ordre zéro	60 180 300	241 598 798	30,1 74,8 99,8
A	ASA 650 Amidon	Aspirine classique	< 20 secondes non tamponné	instantanée			
B	ASA 800 Amidon 60 APC ϕ 10	480	60 minutes	libération prolongée insuffisante			
C	ASA 800 Amidon 60 APC ϕ 6	1333	< 5 minutes	pas de désintégration prolongée in vitro			

ϕ APC = acéto-phtalate de cellulose

2473308

page 958 de la Pharmacopée des Etats-Unis XX, mais sans les disques, et les propriétés de libération sont déterminées dans un tampon à pH 7,5 comme décrit à la page 959 de la Pharmacopée des Etats-Unis XX, mais en utilisant une version modifiée de l'installation décrite comme "Apparatus 1" dans laquelle une hélice est montée sur l'arbre au-dessus du panier. Les résultats de ces tests sont rapportés au tableau 1 qui indique également les résultats obtenus en utilisant des comprimés classiques d'ASA (exemple A) ainsi que des comprimés (exemples B et C) dans lesquels le facteur critique est plus élevé que requis par la présente invention. Les caractéristiques de dissolution pour les exemples 4 et 6 ont été obtenues en utilisant un autre lot de comprimés préparés de la même manière que ceux utilisés pour les essais de désintégration.

Les propriétés de libération de comprimés préparés comme à l'exemple 5 ont été déterminées dans un autre essai et les résultats obtenus sont rapportés ci-dessous:

Prise de sang (heures)	Acide acétylsalicylique dissous (%)
0,5	23,8
1	34,8
2	61,3
3	82,4

Ces résultats, lorsqu'on les porte sur un graphique indiquant le temps en fonction du pourcentage d'acide acétylsalicylique dissous, donnent une ligne droite indiquant une libération d'ordre zéro. L'analyse des résultats par régression linéaire donne un coefficient de corélation de 0,999, par comparaison avec une valeur de 1,0 pour la ligne droite.

On évalue les caractéristiques de dissolution des comprimés de l'exemple 3 et d'un autre lot préparé comme décrit à l'exemple 6, suivant un mode opératoire mettant un jeu une variation de pH. Il s'agit du protocole opératoire décrit à la page 959 de la Pharmacopée des Etats-Unis XX,

avec la variante décrite ci-dessus. Les résultats obtenus sont rapportés au tableau 2.

Tableau 2

Temps (heures)	pH initial	mg d'ASA libérés au bout du laps de temps		Quantité cumulée d'ASA libérée (mg)		Pourcentage d'ASA libéré par rapport à la théorie	
		Ex.6	Ex.3	Ex.6	Ex.3	Ex.6	Ex.3
0-1/2	1,2	50	46	50	46	7,7	7,1
0-1	1,2	72	60	72	60	11,1	9,2
1-3	4,4	125	96	197	156	30,3	24,0
3-6,5	7,5	410	425	607	581	93,4	89,4

Le degré de dégradation chimique qui se produit au stockage en ce qui concerne les comprimés suivant la présente invention est moindre que celui se produisant avec des compositions classiques à base d'ASA. L'acide acétyl salicylique se dégrade en acide salicylique, et cette réaction est favorisée par les températures élevées. La réaction s'effectue aisément et a conduit la Pharmacopée des E.U.A. à adopter une limite supérieure de 0,3% pour l'acide salicylique libre (FSA) contenu dans les comprimés à base d'ASA.

Des comprimés préparés comme décrit aux exemples 1 et 5 ont été titrés pour connaître leur teneur en acide salicylique libre (FSA) après stockage dans des conditions extrêmes. Les résultats obtenus sont rapportés au tableau 3.

TABLEAU 3

Exemple	Temps	Stockage	Teneur en FSA, %
1	0	-	0,04
	3 mois	40°C	0,12
5	0	-	0,06
	6 mois	40°C	0,14
		37°C/humidité relative de 75%	0,22

Il est bien connu que, dans des conditions de stockage similaires, le taux limite de 0,3% de FSA serait dépassé

par les compositions classiques à base d'ASA.

Des comprimés préparés comme décrit aux exemples 4, 5 et 6 ont été soumis à un essai de résistance à la chute dans un dispositif "Roche friabilator" d'évaluation de la friabilité. Au bout de 100 chutes, on observe une perte de poids comprise entre 0,12 et 0,46%. Lorsqu'on prolonge le test jusqu'à 750 chutes, les bords des comprimés présentent des signes d'usure, mais les comprimés ne se rompent pas. Un comprimé d'Aspirine retard du commerce présente une perte de poids de 0,85% au bout de 100 chutes et est très fortement usé au bout de 750 chutes.

Exemple 7

Taux sériques après une prise unique par voie orale

On prépare des comprimés contenant 650 mg d'ASA en opérant comme décrit à l'exemple 1. A un volontaire on fait absorber par voie orale une prise unique de 650 mg tandis que deux autres sujets absorbent une prise unique de 1300 mg (deux comprimés de 650 mg). On effectue des prises de sang chez chaque sujet, à l'aide d'une sonde à demeure dans une veine de l'avant-bras. On recueille le sang dans un tube "vacutainer" réfrigéré aux temps suivants: avant prise du médicament et au bout de 15, 30, 45 et 60 minutes, et au bout de 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 8,0, ———12,0, 16,0 et 24 heures après absorption du médicament. On soumet les échantillons de sang à une analyse de la teneur du plasma en acide salicylique et en acide acétylsalicylique par chromatographie liquide haute pression. Les résultats de ces mesures sont rapportés au tableau 4 et à la Fig.1. A la Fig.1 les résultats concernant le sujet n°1 sont indiqués par un trait plein, ceux concernant le sujet 2 par des points et traits alternés, et ceux concernant le sujet 3 par un trait discontinu. L'axe des x représente le temps en heures et l'axe des y représente la concentration du plasma en ASA, en microgrammes par ml.

TABLEAU 4

Taux d'acide acétylsalicylique et d'acide salicylique dans le plasma sur une période de 24 heures

Sujet n°:	1		2		3	
Dose :	1300 mg mcg/ml		650 mg mcg/ml		1300 mg mcg/ml	
Temps d'étude (heures)	ASA	SA	ASA	SA	ASA	SA
0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
1/4	0,1	0,38	0,1	0,1	0,1	0,2
1/2	0,1	0,93	0,1	0,1	0,46	0,99
3/4	0,43	1,58	0,1	0,28	0,49	1,81
1	0,41	2,18	0,19	0,67	0,53	2,26
1,5	0,37	3,19	0,35	1,53	0,71	3,24
2,0	0,59	4,30	0,30	2,45	0,61	4,07
2,5	0,61	5,55	0,25	3,08	0,51	4,99
3,0	0,46	5,70	0,35	3,29	0,89	6,01
4,0	0,68	8,89	0,38	4,27	0,97	10,70
8,0	0,39	17,00	0,18	5,47	0,20	11,30
12,0	0,1	17,90	0,1	3,72	0,26	19,30
16,0	0,1	8,87	0,1	3,83	0,20	14,00
24,0	0,1	0,36	0,1	2,96	0,17	9,24

Les taux sériques d'acide acétylsalicylique atteignent un maximum, chez les trois sujets, 4 heures après l'ingestion du médicament. Les taux ne reviennent à 0,1 mcg/ml qu'au bout de 8 heures. Ce résultat doit être comparé à la demi-vie (t=1/2) établie de 20 minutes pour le taux sérique d'acide acétylsalicylique après administration d'un comprimé courant de 650 mg.

Exemple 8

Taux sériques après prises multiples par voie orale

Des comprimés d'ASA préparés comme décrit à l'exemple 1 sont administrés par voie orale à 8 volontaires sains, à des doses de 1300 mg (2 comprimés de 650 mg) deux fois par jour à 0800 et 2000 heures, neuf fois de suite, la dernière dose étant administrée à la 96ème heure, afin de déterminer les propriétés pharmacodynamiques en régime perma-

nent des comprimés d'ASA suivant l'invention. Des prises de sang sont effectuées sur les sujets à des intervalles de temps prédéterminés au cours de l'étude. Les échantillons de sang sont analysés par chromatographie liquide haute performance, afin de connaître leur taux en acide salicylique et en acide acétylsalicylique. Les taux sanguins individuels d'acide salicylique et d'acide acétylsalicylique obtenus au 5ème jour de l'étude sont rapportés aux tableaux 5 et 6. La représentation graphique des taux sanguins moyens d'acide salicylique et d'acide acétylsalicylique pour l'étude tout entière est présentée respectivement aux Fig.2 et 3. Dans ces Fig., les valeurs indiquées sur l'axe des x représentent le temps en heures et les valeurs indiquées sur l'axe des y représentent les taux de SA et de ASA dans le sang, en mcg/ml.

Exemple 9

Comparaison de l'absorption d'ASA avec une courbe théorique d'ordre zéro

Afin de démontrer que les caractéristiques d'absorption in vivo des comprimés d'ASA préparés suivant la présente invention sont généralement d'ordre zéro, on compare les résultats obtenus avec les sujets 1 et 2 de l'exemple 8 avec les résultats prévus calculés par un ordinateur. Les calculs de l'ordinateur sont basés sur un modèle à deux compartiments avec métabolisme du premier ordre. Le modèle est représenté schématiquement à la Fig.4. Le modèle suppose que la dose totale D est absorbée à une vitesse constante k_o au cours d'un laps de temps T. Au bout du temps T toute la dose aura été absorbée. Le modèle suppose également que 60% de l'ASA passent le foie 2 sans être hydrolysés, avant de passer dans un compartiment central 3 qui a un volume de répartition apparent de 6,3 litres. L'acide acétylsalicylique peut passer de façon réversible du compartiment central 3 vers les tissus de l'organisme (indiqués en 4) ou peut être éliminé de façon irréversible sous forme de métabolites (indiqués schématiquement en 5). Les constantes de vitesse utilisées dans le

modèle et indiquées à la Fig.4 sont celles de Rowland et Riegelman, J. Pharm. Sci. Vol. 57, page 1313 (1968).

Le temps T nécessaire à l'absorption de la dose tout entière limite le degré de chevauchement entre doses multiples. A la Fig.5, les résultats obtenus avec le sujet n°1 de l'exemple 8 (trait discontinu) sont comparés avec la courbe provenant de l'ordinateur (trait plein) obtenue lorsqu'on donne à T une valeur de 16 heures. Les résultats obtenus avec le sujet n°2 de l'exemple 8 (trait discontinu) sont indiqués à la Fig.6 et sont comparés avec la courbe provenant de l'ordinateur (trait plein) obtenue lorsqu'on donne à T une valeur de 6 heures. Aux Fig. 5 et 6, les valeurs indiquées sur l'axe des x représentent le temps en heures et les valeurs indiquées sur l'axe des y représentent les taux sanguins d'ASA en mcg/ml.

Il y a conformité raisonnable entre les courbes expérimentales et théoriques, ce qui démontre que, in vivo, l'absorption est pratiquement d'ordre zéro dans le cas des comprimés d'ASA préparés conformément à la présente invention.

Exemple 10

On ajoute lentement 50 g d'acéto-phtalate de cellulose à un mélange rapidement agité de 620 ml d'éthanol et de chlorure de méthylène. On continue à agiter jusqu'à obtention d'une solution. On ajoute cette solution à un mélange d'ibuprofen (acide 2-(4-isobutylphényl)-propionique; 2,5 kg), de phosphate dicalcique dihydraté fourni sous le nom commercial Emcompress (0,75 kg) et 0,155 kg d'amidon de maïs qui ont été soigneusement mélangés. On sèche la masse granulaire humide à l'air, sur des plateaux en acier inoxydable, on fait passer sur un tamis à mailles de 1,41 mm d'ouverture et on continue à sécher afin d'éliminer tout le solvant.

On prélève sur la masse environ 0,05 kg de granules séchés et on les mélange avec un bioxyde de silicium colloïdal fourni sous le nom commercial Aerosil 200 (0,5% par rapport au poids total des granules). On mélange ensuite

TABLEAU 5

Taux d'acide salicylique au cinquième jour, mcg/ml

Sujet n°	Temps (heures) après prise du médicament										
	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	16	24
1	9,37	9,98	10,05	10,93	13,38	18,33	15,03	12,73	10,41	8,31	1,58
2	63,85	68,23	73,98	77,12	72,08	89,96	75,93	79,22	85,07	75,04	43,32
3	80,3	78,57	83,41	90,31	87,82	94,47	85,67	74,27	64,84	37,83	9,91
4	72,48	68,78	62,69	62,63	67,49	67,48	60,04	49,41	52,85	40,19	16,87
5	38,37	32,39	31,42	30,78	28,39	34,27	33,51	34,42	35,16	31,37	12,16
6	22,85	24,81	25,26	28,80	28,09	30,22	29,61	30,54	36,95	15,36	2,70
7	11,98	14,53	15,98	20,90	24,47	33,42	35,19	35,47	34,07	10,35	0,40
8	10,65	12,04	13,98	16,57	18,61	24,01	19,52	15,93	15,58	13,78	3,59
Moyenne	38,73	38,67	39,60	42,26	42,54	49,02	44,31	41,50	40,62	29,03	11,31
± E*	10,45	10,10	10,34	10,64	10,09	10,74	9,30	8,70	8,97	7,93	5,01

TABLEAU 6

Taux d'acide acétylsalicylique au cinquième jour, mcg/ml

Sujet n°	Temps (heures) après prise du médicament										
	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	16	24
1	0,15	0,39	0,43	0,47	0,49	0,31	0,34	0,46	0,22	0,18	0,09
2	0,81	1,07	1,97	0,76	0,47	0,32	0,28	0,47	0,28	0,16	0,09
3	0,79	0,76	0,75	0,66	0,40	0,28	0,05	0,05	0,05	0,05	0,10
4	1,08	0,65	0,88	0,65	0,95	0,63	0,43	0,26	0,43	0,26	0,09
5	0,74	0,59	0,49	0,55	0,32	0,89	0,43	0,24	0,25	0,23	0,18
6	0,23	0,80	0,62	0,89	0,35	0,31	0,43	0,46	0,28	0,16	0,09
7	0,15	0,41	0,50	0,54	0,75	0,28	0,30	0,37	0,19	0,08	0,09
8	0,65	0,65	0,86	0,80	0,62	0,43	0,33	0,19	0,13	0,16	0,09
Moyenne	0,58	0,67	0,81	0,67	0,54	0,43	0,32	0,31	0,23	0,16	0,10
± E*	0,12	0,08	0,18	0,51	0,08	0,08	0,04	0,54	0,04	0,02	0,01

* E = erreur type de la moyenne

2473308

ce pré-mélange avec la masse des granules, pendant 10 minutes.

On obtient le mélange de granules avec un rendement de 98,4%. Les propriétés d'écoulement des granules, évaluées d'après Carr (Brit. Chem. Eng., 15, 1541-1549, 1970) s'avèrent de bonnes à passables.

On comprime les granules à l'aide d'une presse à comprimés rotative classique, en utilisant un appareillage à biseau plat de 12,7 mm , afin d'obtenir des comprimés contenant 400 mg d'ibuprofen et ayant une dureté de 80 à 120 N (Schleuniger).

Le CF pour cet exemple est de 155 et les pourcentages d'agent régulateur de la libération du principe actif et d'agent promoteur de l'érosion sont respectivement de 1,44 et 4,46.

Des comprimés obtenus à partir de granules préparés comme décrit ci-dessus sont comprimés jusqu'à obtention de duretés différentes et les comprimés résultants sont soumis à des tests de désintégration (Pharmacopée des E.U.A. XX, page 959) dans un tampon à pH 7,5 à 37°C.

Dureté Schleuniger (N)	Temps moyen de désintégration (minutes)
41,4	>235
85,4	>275
108,6	>240

Un comprimé classique d'ibuprofen se désintègre en moins d'une minute, et un comprimé enrobé de sucre se désintègre en un laps de temps de 5 à 10 minutes.

Des tests de dissolution in vitro (Pharmacopée des E.U.A. XX page 959) montrent que les comprimés de l'exemple 10 (dureté Schleuniger de 108,6 N) provoquent une libération à effet prolongé de l'ibuprofen, lorsqu'on compare avec des comprimés classiques d'ibuprofen. Chaque essai a été répété six fois.

Dans le tableau suivant, $t_{1/2}$ est le temps nécessaire à la dissolution de 50% de l'ibuprofen. Les résultats au

bout de 3 mois de stockage montrent que les comprimés du présent exemple ont une bonne stabilité au stockage.

Les résultats obtenus avec les comprimés de l'exemple 10 non stockés donnent une ligne droite lorsque la quantité d'ibuprofen dissoute est portée sur un graphique en fonction du temps. L'analyse par régression linéaire sur les résultats donne un coefficient de co r élation de 0,996 ce qui indique une dissolution d'ordre zéro in vitro.

Temps (min)	Quantité d'ibuprofen dissoute (mg)			
	Exemple 10 (pH 7,5)		Comprimé classique (pH 6,8)	
	initiale	Au bout de 3 mois de stockage à 40°C	initiale	Au bout de 3 mois de stockage à 40°C
10	-	-	277	62
20	-	-	318	110
30	68	63	365	163
60	100	99	383	248
120	169	163		
180	219	217		
240	265	274		
$t_{1/2}$	155	153	8,4	41,3

Exemples 11 et 12

On prépare des comprimés contenant du flurbiprofen (acide 2-(2-fluoro-4-biphénylyl)-propionique) en ajoutant une solution d'acéto-phtalate de cellulose à un mélange de l'ingrédient actif, de phosphate dicalcique dihydraté (vendu sous le nom commercial Emcompress) et d'amidon de maïs. On sèche la masse humide à l'air, on passe au tamis et sèche à nouveau de façon à éliminer le solvant organique. On ajoute du stéarate de magnésium (0,5% par rapport au poids total des granules) et on transforme les granules en comprimés. Les compositions des exemples 11 et 12 sont indiquées ci-dessous:

Solution d'APC	Ex .11	Ex.12
Acéto-phtalate de cellulose	9 g	8,33 g
Ethanol dénaturé	60 ml	55 ml
Chlorure de méthylène	60 ml	55 ml
Autres constituants		
Flurbiprofen	300 g	100 g
Emcompress	240 g	400 g
Amidon de maïs	18,6 g	17,2 g
Poids de flurbiprofen par comprimé	300 mg	100 mg
Dureté Schleuniger des comprimés (N)	87± 12	71,4± 5,4
CF	25	25
Agent régulateur de la libération du principe actif, %	1,58	1,58
Agent promoteur de l'érosion, %	3,27	3,27

Les temps moyens de désintégration des comprimés des exemples 11 et 12 dans un tampon à pH 7,5 sont déterminés suivant le mode opératoire décrit à la page 958 de la Pharmacopée des E.U.A. XX. Les résultats obtenus sont indiqués ci-dessous:

	Ex.11	Ex.12
Temps moyens de désintégration (minutes)	300	360
Résidu (%)	3,7	4,9

On évalue la dissolution du flurbiprofen pendant certains laps de temps à partir des comprimés des exemples 11 et 12 en utilisant l'installation décrite à la p.959 de la Pharmacopée des E.U.A. XX. On utilise un tampon de phosphate à pH 6,8. On répète l'essai 6 fois et la valeur moyenne de la quantité de matériau actif libérée est indiquée ci-dessous:

Temps (heures)	Pourcentage de flurbiprofen dissous	
	Ex.11	Ex.12
1	9,6	10,6
2	22,5	17,1
3	29,3	24,7
4	34,8	28,8
5	44,8	35,1
7	56,9	47,7
10	74,0	68,5

Lorsqu'on porte, sur un graphique, le pourcentage de flurbiprofen dissous en fonction du temps pour chacune de ces séries de résultats, on obtient une ligne droite qui indique qu'il y a, dans chaque cas, un mécanisme d'ordre zéro. L'application d'une analyse par régression aux résultats donne un coefficient de corélation de 0,993 pour l'exemple 11 et de 0,999 pour l'exemple 12.

A titre comparatif, un comprimé de flurbiprofen classique, contenant 100 mg de flurbiprofen, lorsqu'il est soumis au même essai est complètement dissous en une heure environ.

On utilise les comprimés de l'exemple 12 dans un essai dans lequel on mesure le taux de flurbiprofen dans le plasma chez 4 volontaires après administration d'une dose unique de médicament, les résultats obtenus étant rapportés aux colonnes A du tableau 7. Les résultats obtenus avec un comprimé classique de flurbiprofen à 100 mg utilisé dans un essai similaire avec les mêmes volontaires sont rapportés aux colonnes B du tableau 7. N.D. indique qu'on ne peut déceler de flurbiprofen.

TABLEAU 7

Temps (heures)	Concentrations de flurbiprofen dans le plasma, mcg/ml							
	Volontaire 1		Volontaire 2		Volontaire 3		Volontaire 4	
	A	B	A	B	A	B	A	B
0,5	ND	1,0	ND	6,0	5,6	10,9	0,4	7,8
1	ND	8,7	0,5	11,9	12,1	15,8	0,7	14,0
2	0,9	10,9	1,7	12,1	15,8	11,2	1,4	10,9
3	3,5	9,2	5,6	8,9	11,1	8,0	5,8	7,2
4	4,8	6,4	10,3	6,5	7,7	6,0	5,3	5,5
5	4,1	4,6	7,3	4,7	5,7	4,8	4,5	3,7
6	3,4	3,7	5,6	4,0	4,6	3,7	3,6	3,1
9	3,8	1,9	2,7	2,1	2,6	2,0	2,7	1,5
12	2,5	1,2	1,6	1,3	1,6	1,4	2,8	1,0
24	0,5	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4	ND
30	ND	ND	ND	ND	0,2	ND	0,2	ND

Bien que les exemples ci-dessus mettent en évidence l'application de la présente invention à divers agents thérapeutiques ou médicaments actifs par voie orale afin de les présenter sous la forme de comprimés les libérant d'une façon réglée dans le temps, l'invention n'est pas limitée à la présentation sous forme de comprimés des médicaments particulièrement décrits dans les exemples. A cet égard, on peut faire varier très largement l'invention et l'appliquer à la présentation sous forme de comprimés libérant leur principe actif d'une façon réglée et contenant n'importe quel médicament actif par voie orale, bien qu'elle convienne particulièrement à la présentation sous forme de comprimés de médicaments de nature acide, en particulier à base d'acide acétylsalicylique et d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens de type acide arylalcanoïque, y compris leurs sels, esters, anhydrides et autres dérivés, comme précédemment indiqué. Ces composés sont des agents antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires. Comme autres types de médicaments actifs par voie orale pouvant être incorporés dans des comprimés à effet retard ou prolongé suivant l'invention, on citera des calmants, des stimulants, des antibiotiques, des antispasmodiques, des agents de nutrition, des antianémiques, des anthelmintiques, des antispasmodiques, des expectorants, des hormones de divers types, notamment des adrénocorticostéroïdes, des stéroïdes androgènes, des stéroïdes oestrogènes, des stéroïdes progestatifs et des stéroïdes anaboliques, ainsi que les dérivés non stéroïdiens des produits précédents, des psychotoniques et des agents anti-viraux.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique à effet prolongé ou retard, sous forme de comprimés, comprenant une quantité efficace d'un agent thérapeutique actif par voie orale, de 0,8 à 1,6% en poids d'un agent régulateur de la libération du principe actif et de 1,0 à 7,5% en poids d'un agent promoteur de l'érosion, les proportions relatives des constituants étant telles qu'un facteur critique calculé d'après l'équation I:

$$CF = \frac{CA}{1/(CS)} \qquad I$$

dans laquelle CF représente le facteur critique, CA représente la quantité d'agent thérapeutique par comprimé en mg divisée par la quantité d'agent régulateur de la libération par comprimé en mg et CS représente la quantité d'agent promoteur de l'érosion par comprimé en mg divisée par la quantité d'agent régulateur de la libération par comprimé en mg, soit compris entre 20 et 450.

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité d'agent régulateur de la libération du principe actif est de 1,15 à 1,6% en poids et la quantité d'agent promoteur de l'érosion est de 2 à 5% en poids.

3. Composition suivant la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le facteur critique est compris entre 50 et 450.

4. Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le facteur critique est compris entre 80 et 330.

5. Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le facteur critique est compris entre 210 et 330.

6. Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent régulateur de la libération du principe actif est de l'acétophtalate de cellulose, un dérivé d'acétate de cellulose, de la gomme laque, de la zéine, une résine acrylique, de

l'éthylcellulose, du phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, de la sandaraque ou de la gomme laque modifiée; l'agent promoteur de l'érosion est de l'amidon de maïs, de l'amidon de riz, de la fécule de pomme de terre ou autres amidons végétaux, de l'amidon modifié, un dérivé d'amidon, de la cellulose, un dérivé cellulosique, de la cellulose modifiée, un dérivé cellulosique modifié, de l'acide alginique, un alginate, de la bentonite, de la veagum, de la polyvinylpyrrolidone réticulée, une résine échangeuse d'ions ou une gomme.

7. Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent régulateur de la libération du principe actif est de l'acétophtalate de cellulose et l'agent promoteur de l'érosion est de l'amidon de maïs.

8. Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent thérapeutique est de l'acide acétylsalicylique, de l'ibuprofen ou du flurbiprofen.

9. Composition suivant l'une quelconque des revendications 3, 4 ou 5, caractérisée en ce que l'agent thérapeutique est de l'acide acétylsalicylique.

10. Composition suivant la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que la quantité d'acide acétylsalicylique est de 650 à 800 mg par comprimé.

11. Composition suivant la revendication 8, caractérisée en ce que la quantité d'ibuprofen est de 400 à 600 mg par comprimé.

12. Composition suivant la revendication 8, caractérisée en ce que la quantité de flurbiprofen est de 100 à 300 mg par comprimé.

13. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique à effet prolongé ou retard, sous forme de comprimés, suivant lequel on transforme en granules un mélange d'une quantité efficace d'un agent thérapeutique actif par voie orale et d'un agent promoteur de l'érosion avec une solution d'un agent régulateur de la libération du principe

actif dans un solvant organique, puis on presse les granules résultants en comprimés, caractérisé en ce que le comprimé final contient de 0,8 à 1,6% en poids de l'agent régulateur de la libération du principe actif, et de 1,0 à 7,5% en poids de l'agent promoteur de l'érosion et les proportions relatives des constituants sont telles qu'un facteur critique calculé suivant l'équation I:

$$CF = \frac{CA}{1/(CS)} \qquad I$$

dans laquelle CF représente le facteur critique, CA représente la quantité d'agent thérapeutique par comprimé en mg divisée par la quantité d'agent de libération par comprimé en mg et CS représente la quantité d'agent promoteur de l'érosion par comprimé en mg divisée par la quantité d'agent régulateur de la libération du principe actif par comprimé en mg, soit compris entre 20 et 450.

Fig.1.

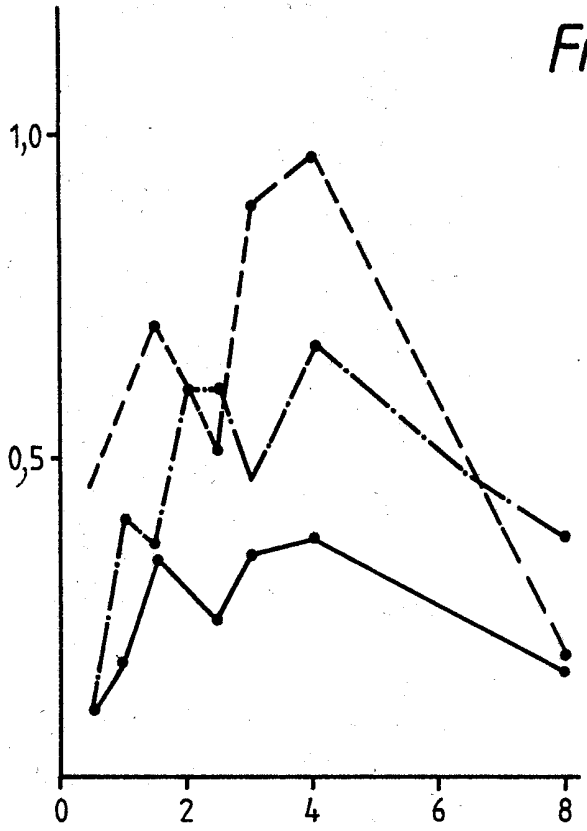
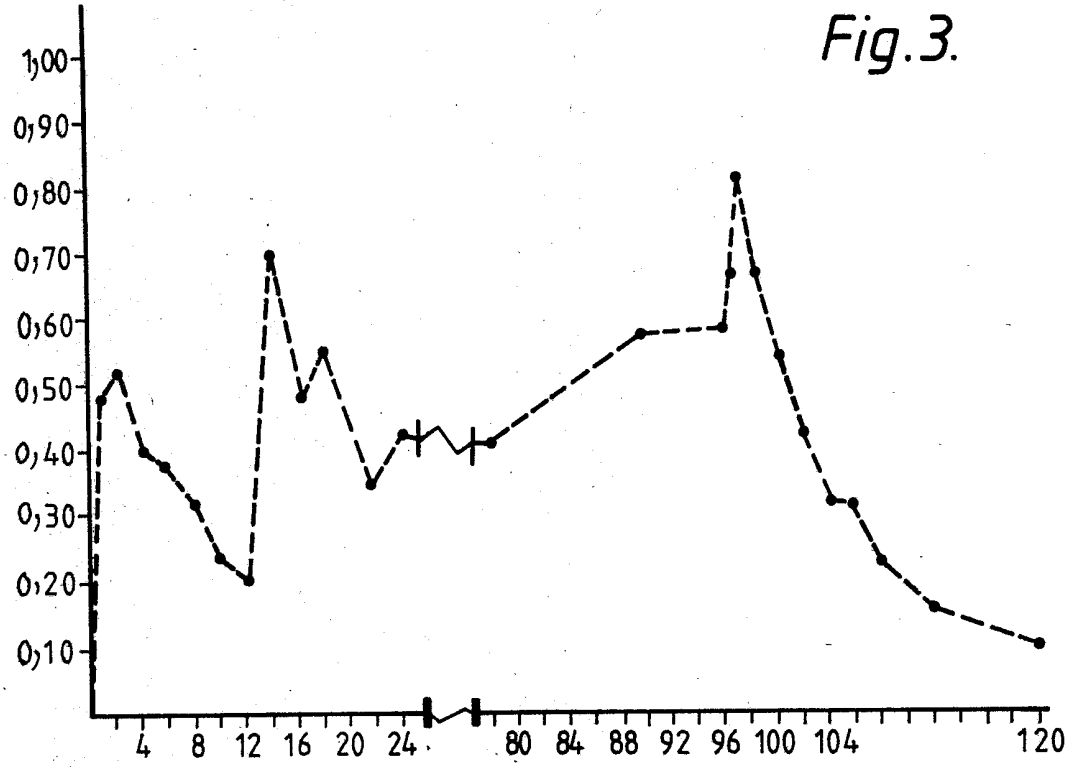

1,0
0,5
0
2
4
6
8

Fig.3.


1,00
0,90
0,80
0,70
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
0,10
4
8
12
16
20
24
80
84
88
92
96
100
104
120

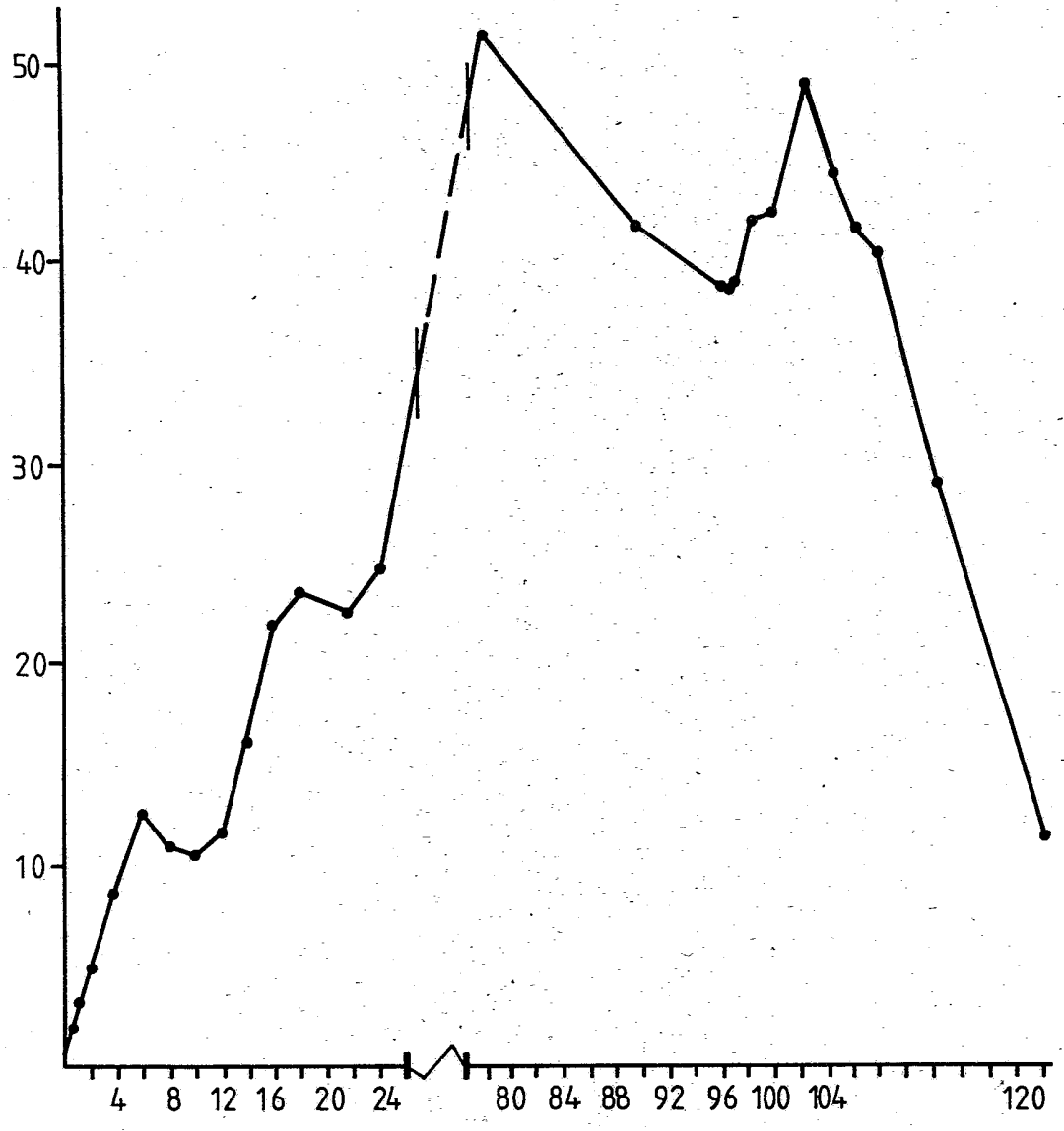


Fig. 2.

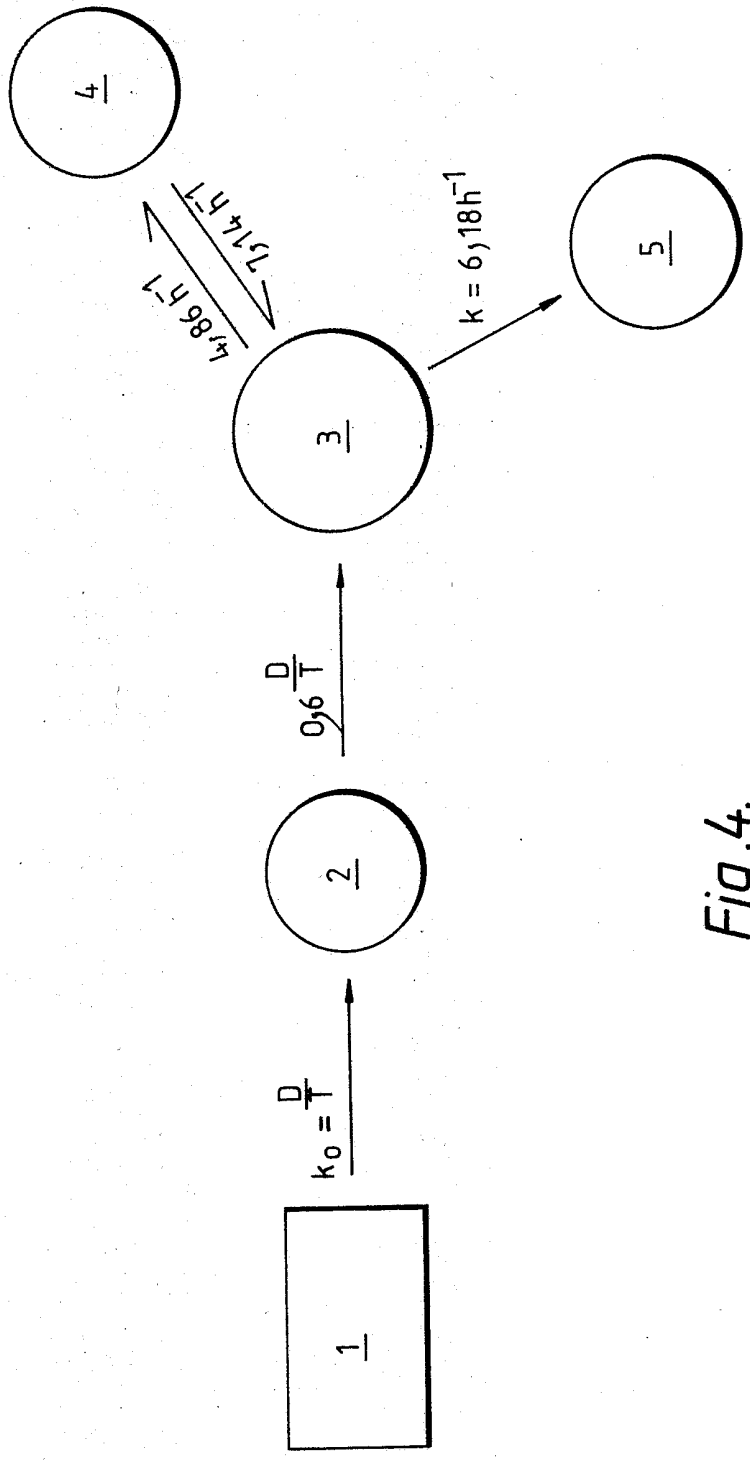


Fig.4.

Fig.5.

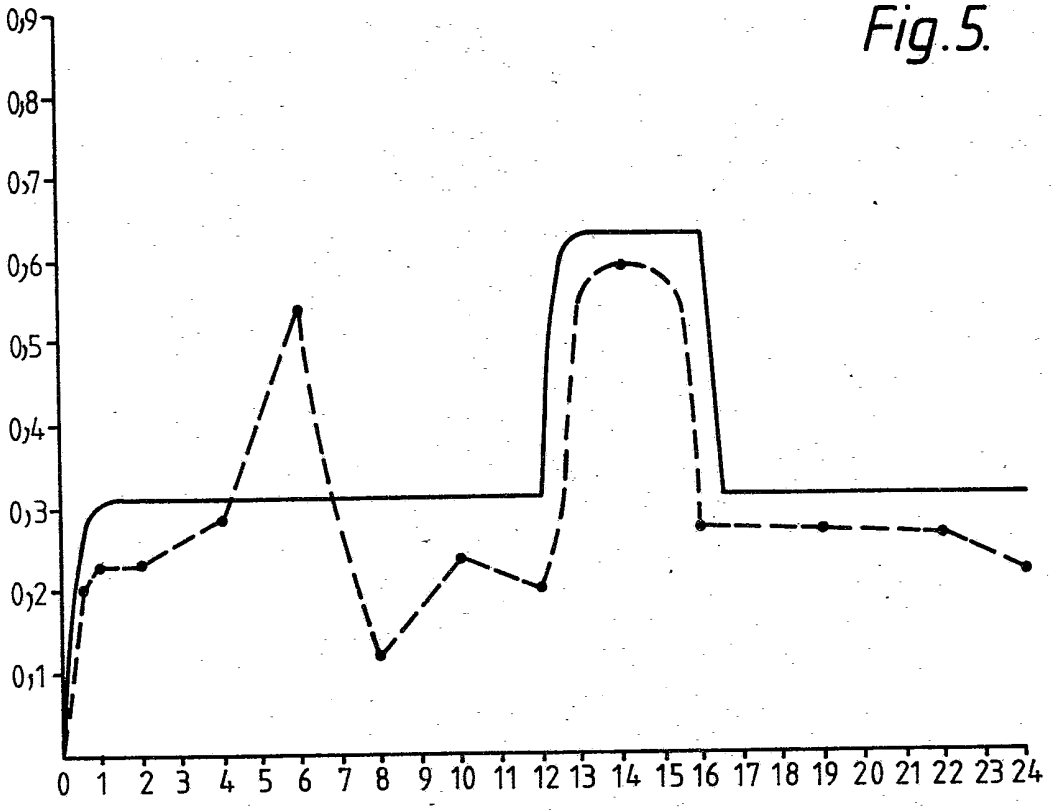
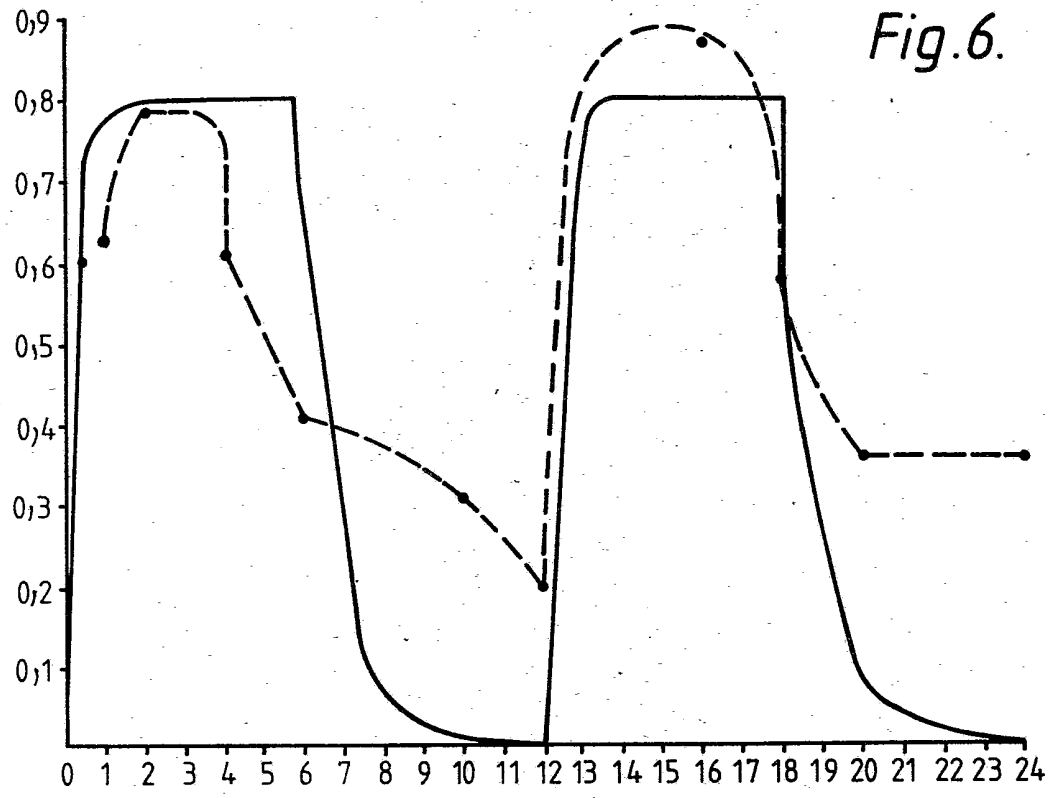

0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Fig.6.


0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24