



MINISTÈRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 889.549

Classif. Internat.: A64 K / C08 L

Mis en lecture le: 03 -11- 1981

Le Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 8 juillet 19 81 à 15 h. 05*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : KEY PHARMACEUTICALS
INCORPORATED,
50 N.W. 176 th Street, Miami, Florida (Etats-Unis d'Amérique)

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Matrice de diffusion polymérique pour
l'administration de médicaments,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 9 juillet 1980,
n°s 167.008, 167.009, 167.010, 167.101, 167.104, et
167.106 et le 11 juillet 1980, n° 167.729 et le 17 décembre
1980, n° 217.400

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 31 juillet 19 81

PAR DÉLÉGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

DT/Cde 52793 15914 E-K/BE
B. 74 635 DS

DESCRIPTION

jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite:

KEY PHARMACEUTICALS, INCORPORATED

ayant pour objet: Matrice de diffusion polymérique pour
l'administration de médicaments

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité de huit demandes de brevet déposées aux Etats-Unis
d'Amérique le 9 juillet 1980 sous les N°s 167.008, 167.009,
167.010, 167.101, 167.104, 167.106, le 11 juillet 1980 sous
le n° 167.729 et le 17 décembre 1980 sous le n° 217.400

BREVET D'INVENTION

La présente invention se rapporte à une matrice de diffusion polymérique contenant un ou plusieurs médicaments particulièrement appropriés pour une excellente administration transcutanée à un patient. Plus particulièrement, l'invention se rap-
5 porte à une matrice de diffusion polymérique contenant un ou plusieurs médicaments, caractérisée par une libération continue de ces derniers.

On a en effet constaté de façon surprenante qu'avec certains médicaments déterminés présents dans la matrice de diffusion polymérique selon l'invention, et notamment avec la terbutaline,
10 l'éphédrine, la clonidine, la phényléphrine, les esters d'oestradiol, la phénylpropanolamine et le maléate de chlorphéniramine, il était possible d'obtenir des effets thérapeutiques particulièrement remarquables.

15 Il est de l'objet de la présente invention de fournir une matrice de diffusion polymérique pour la libération continue d'au moins un médicament tel que mentionné ci-dessus pour une administration transcutanée à un patient et procurant un effet thérapeutique, ladite matrice comprenant environ de 2 à 60% en
20 poids d'un plastifiant polaire, environ 6 à 20% en poids d'un alcool polyvinylique, environ 2 à environ 10% en poids de polyvinylpyrrolidone et une quantité thérapeutiquement active d'au moins un médicament ci-dessus mentionné de façon à provoquer une libération continue dudit médicament sur une période de temps
25 prolongée.

Selon un mode de réalisation, le plastifiant polaire est le glycérol présent en une quantité d'environ 2 à 60% en poids. Selon un autre mode de réalisation, le plastifiant polaire est du polyéthylène glycol présent en une quantité d'environ 2 à 15% en
30 poids. Dans une autre forme de réalisation, on utilise un mélange de glycérol et de polyéthylène glycol dans lequel ce dernier est présent en une quantité en poids d'environ 1 à 5 parties par rapport au poids de glycérol.

La matrice de diffusion polymérique contient généralement
35 ment un mélange d'alcool polyvinylique et de polyvinylpyrrolidone, bien que d'autres mélanges polymériques puissent être utilisés dans la mesure où ils conduisent à l'effet recherché de libération continue du médicament. Par exemple, l'alcool polyvinylique et la polyvinylpyrrolidone peuvent être totalement remplacés par environ
40 1 à 9% d'agar ou d'agarose et de préférence d'environ 1,5 à 3%

d'agar ou d'agarose, 2% d'agar ou d'agarose étant particulièrement préférés.

Comme alcool polyvinylique, on préfère généralement utiliser un alcool polyvinylique ayant un poids moléculaire d'en-
5 viron 50.000 à environ 150.000 et de préférence d'environ 100.000 à environ 150.000, par exemple de 115.000. L'alcool polyvinylique doit être hydrolysé, généralement à au moins un taux de 90%, mais de préférence d'au moins 95%. La polyvinylpyrrolidone doit avoir
10 un poids moléculaire d'environ 15.000 à environ 85.000 et de préférence un poids moléculaire d'environ 20.000 à environ 60.000, une polyvinylpyrrolidone ayant un poids moléculaire de 40.000 constitue un mode de réalisation particulièrement préféré.

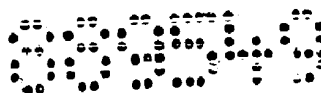
La quantité en poids des ingrédients autres que le
plastifiant polaire doit généralement se situer dans les gammes
15 suivantes : l'alcool polyvinylique en une quantité d'environ 6 à 20% en poids, 10% constituant un mode de réalisation préféré ; la polyvinylpyrrolidone en une quantité d'environ 2 à environ 10% en poids.

Le polymère soluble dans l'eau peut être remplacé (en
20 plus de l'agar) par de la gomme arabique, de la gomme adragante, de l'acide polyacrylique, de l'acide polyméthacrylique, de la polyvinylloxazolidone, de la polyvinylmorpholinone, et de la polyvinylpiperidone.

Les polyalkylène glycols tels que le polyéthylène glycol
25 et le polypropylène glycol peuvent remplacer partiellement ou totalement le glycérol.

Il est possible de remplacer l'alcool polyvinylique par
des polymères d'hydroxyéthylacrylate, des polymères d'hydroxy-
éthylméthacrylate, des polymères d'hydroxypropylacrylate, et des
30 polymères d'hydroxypropylméthacrylate.

Lors de la formation de la matrice, un excès d'eau n'est
pas nécessaire. Selon un mode préféré de la présente invention,
environ 2% en poids d'un quelconque des médicaments mentionnés ci-
dessus est inclus dans la matrice de diffusion. Le mélange résul-
35 tant homogène est versé dans des formes de préférence en verre ou en acier inoxydable, ces formes conduisant selon un mode préféré de la présente invention à une matrice de diffusion ayant une épaisseur d'environ 1 à 3 mm. La matrice de diffusion est soit
40 moulée soit coupée en morceaux de la taille désirée.



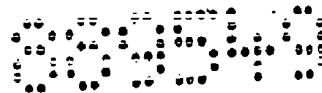
Les procédés suivants peuvent être utilisés pour la préparation de la matrice de diffusion selon la présente invention.

Selon un premier mode de réalisation, la matrice est formée à la pression atmosphérique. De l'eau et du glycérol sont tout d'abord mélangés ensemble. Un plastifiant polaire tel que du glycérol est un composant nécessaire de la matrice, en effet sans plastifiant polaire la matrice formée n'est pas flexible et a un faible pouvoir de diffusion par contact avec la peau provoquant ainsi une libération par diffusion incertaine. L'alcool polyvinylique et la polyvinylpyrrolidone sont ensuite ajoutés au mélange du plastifiant polaire et d'eau à la température ordinaire sous agitation. Le mélange est chauffé à une température d'environ 90 à 95°C à pression atmosphérique pour dilater les polymères. Si on le souhaite, le mélange peut être maintenu à une température élevée pendant une certaine période de temps en fonction de la stabilité du polymère, avant l'addition du médicament. On ajuste ensuite la température du mélange et le médicament est alors ajouté sous agitation. Après obtention d'un mélange homogène de la solution du polymère et du médicament, le mélange est prêt à être coulé pour former une matrice de diffusion contenant le médicament. Après le moulage, le mélange est refroidi à une température telle que se produise une gélification.

Dans un mode de réalisation préféré, le médicament peut être dissous par agitation dans un solvant approprié tel que de la glycérine et de l'eau. La solution ainsi obtenue peut être maintenue à température ambiante pendant des périodes prolongées sans altération.

On a constaté que le durcissement est facilité en soumettant la matrice à un abaissement de température à environ -20°C immédiatement après le moulage. Le temps de prise est ainsi considérablement accéléré.

Si on le souhaite du dodécyl sulfate de sodium ou sorbitan (Tween-20) ou d'autres détergents peuvent être ajoutés en une quantité de 0,1 à 10% en poids, par rapport à la matrice, en tant qu'agent dispersant. On peut également ajouter un facilitant l'absorption en vue d'assurer une bonne pénétration par la peau tel que par exemple du diméthylsulfoxyde, du décylméthylsulfoxyde, ou d'autres agents de ce type.



Le dispositif d'administration d'au moins un des médicament mentionnés ci-dessus comprend la matrice de diffusion contenant le médicament et des moyens pour la fixer sur la peau d'un patient. De tels moyens peuvent prendre différentes formes

5 telle qu'une couche de maintien occlusive formant une sorte de "bandage", la matrice de diffusion étant ainsi maintenue contre la peau du patient. Une bande de polyéthylène ou de Mylar peut être utilisée à cet effet comme couche occlusive selon la présente invention. On peut également utiliser une bande élastique telle

10 qu'une bande de tissu, une bande de caoutchouc ou en d'autres matériaux. Dans ce cas, la matrice de diffusion est placée directement sur la peau et est maintenue en place à l'aide de la bande élastique par exemple sur le bras ou le poignet du patient. Une couche adhésive intermédiaire entre la matrice de diffusion et la

15 peau susceptible de permettre une application transcutanée du médicament peut également être utilisé.

La quantité de médicament à administrer par jour au patient est dans chaque cas généralement plus faible que pour des doses orales. Ceci résulte du fait que dans les applications

20 orales une grande partie du médicament peut être considérée comme perdue par passage à travers le foie. En vue d'assurer que la quantité désirée de médicament soit bien administrée, un excès du médicament doit être incorporé dans la matrice. Lorsque la terbutaline est utilisée pour fournir un effet bronchodilatateur, la

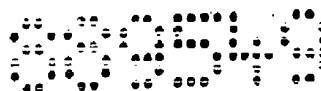
25 dose journalière à administrer est généralement d'environ 1 à environ 20 mg., de préférence d'environ 1 mg.

Avec l'éphédrine, un effet décongestionnant est obtenu par administration d'une dose journalière d'environ 5 à environ 30 mg., de préférence d'environ 20 mg. Avec la clonidine, un effet

30 antihypertenseur est obtenu par administration d'une dose journalière d'environ 0,2 à environ 0,6 mg, de préférence d'environ 0,4 mg. Avec la phényléphrine, un effet décongestionnant est obtenu par administration d'une dose journalière d'environ 2 à environ 50 mg, de préférence d'environ 2,5 mg. Avec la phénylpropanolamine,

35 un effet bronchodilatateur ainsi qu'un effet décongestionnant nasal est obtenu par administration d'une dose journalière d'environ 2 à environ 50 mg, de préférence d'environ 10 mg. Avec le maléate de chlorphéniramine, un effet antihistaminique est obtenu par administration d'une dose journalière d'environ 1 à environ 30

40 mg, de préférence d'environ 3 mg. Les esters d'oestradiol utilisés



selon la présente invention permettent d'obtenir sur la paroi utérine les effets classiques des oestrogènes.

On comprendra que selon la présente invention, les médicaments ci-dessus peuvent être ajoutés au mélange non seulement sous la forme d'un composé chimique pur mais également en mélange avec d'autres médicaments qui peuvent être appliqués de façon transcutanée ou avec d'autres ingrédients qui ne sont pas incompatibles avec l'objectif recherché à savoir l'administration transcutanée d'un médicament à un patient. Ainsi, des dérivés pharmacologiquement acceptables de ces médicaments tels que des éthers, esters, amides, acétals, sels etc... peuvent être utilisés. Pour certaines applications ces dérivés peuvent même être préférés.

On a constaté que le dispositif d'administration selon l'invention se prêtait tout particulièrement à l'administration d'esters d'oestradiol, les résultats obtenus étant nettement supérieurs à ceux observés avec l'oestradiol non estérifié.

Les esters d'oestradiol appropriés pour une utilisation selon la présente invention sont en particulier les esters 3-benzoate et 3-valérate d'oestradiol. Le diacétate d'oestradiol et d'autres esters pharmacologiquement actifs et suffisamment petits pour passer à travers la peau peuvent également être utilisés. Les esters appropriés selon la présente invention permettent de fournir une source d'oestradiol pharmacologiquement actif dans le courant sanguin. Il est également possible d'administrer les esters d'oestradiol en mélange avec d'autres médicaments qui ne sont pas incompatibles avec l'effet thérapeutique recherché.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants :

EXEMPLE I

On mélange 30 g de glycérol et 45 ml d'eau. Ce mélange est chauffé à 90°C ; après avoir atteint au moins 70°C on ajoute lentement 15 g d'alcool polyvinylique (PVA 100% hydrolysé, poids moléculaire 115.000) et 8 g de polyvinylpyrrolidone (PM 40.000). Le mélange est agité à 90°C jusqu'à ce qu'une solution soit obtenue ce qui nécessite environ 10 minutes ; on comprendra qu'avec des quantités plus importantes une période de temps plus longue peut être nécessaire. 98 ml de cette solution est ensuite agité avec 2 g de terbutaline, et le mélange est ensuite mécaniquement agité jusqu'à ce qu'il soit homogène. Le mélange homogène est ensuite versé dans des moules en verre ou en acier inoxydable pour

produire une matrice de diffusion ayant une épaisseur d'environ 2 à 3 mm. Cette matrice de diffusion est ensuite coupée en morceaux ayant une surface appropriée pour l'administration d'une quantité pharmaceutiquement active de terbutaline.

- 5 La matrice de diffusion est alors appliquée sur la peau d'un patient en vue d'un effet bronchodilatateur, la terbutaline étant administrée de façon transcutanée au patient. La matrice de diffusion est appliquée de façon appropriée sur la peau du patient au moyen d'un bandage en une seule pièce comportant la
- 10 matrice de diffusion en son centre sous la couche occlusive, le bandage étant appliqué au patient avec une bande arrachable de protection.

EXEMPLE II

- A la place du glycérol de l'exemple I, on utilise 5 g de
- 15 polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire de 1.000 et 25 ml d'eau. La matrice de diffusion obtenue est plus rigide que celle de l'exemple I.

EXEMPLE III

- A la place du glycérol de l'exemple I, on utilise 5 g de
- 20 polyéthylène glycol (PM. 1.000), 4 g de glycérol et 21 ml d'eau. La matrice de diffusion obtenue possède la rigidité améliorée de la matrice de diffusion de l'exemple II, tout en fournissant un contact avec la peau caractéristique du glycérol dans ce type de matrice de diffusion.

EXEMPLE IV

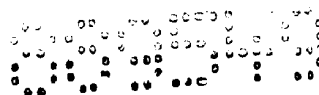
- A la place de l'alcool polyvinylique et de la polyvinylpyrrolidone de l'exemple I, on utilise 2% en poids d'agarose donnant une matrice de diffusion pour la libération transcutanée de terbutaline.

EXEMPLES V-XXIV

- Les exemples V-XXIV correspondent aux exemples I-IV, mais en substituant la terbutaline par la même quantité d'un des médicaments suivants :

EXEMPLES

- | | | |
|----|----------|-----------------------------|
| 35 | V-VIII | éphédrine |
| | IX-XII | clonidine |
| | XIII-XVI | phényléphrine |
| | XVII-XX | phénylpropanolamine |
| | XXI-XXIV | maléate de chlorphéniramine |



Chacun de ces médicaments présente leurs effets thérapeutiques propres lorsqu'ils sont administrés par l'intermédiaire de la matrice de diffusion.

EXEMPLE XXV

5 On mélange 20 g de glycérol et 55 ml d'eau. Ce mélange est chauffé à 90°C ; après avoir atteint au moins 70°C, on ajoute lentement 15 g d'alcool polyvinylique (PVA 100% hydrolysé, poids moléculaire 115.000) et 8 g de polyvinylpyrrolidone (PM 40.000). Le mélange est agité à 90°C jusqu'à l'obtention d'une solution, ce
10 qui nécessite environ 10 minutes ; on comprendra qu'avec des quantités plus importantes une période de temps plus longue peut être nécessaire. 98 ml de cette solution est ensuite agité avec 2 g de diacétate d'oestradiol, ce mélange étant mécaniquement agité jusqu'à ce qu'il soit homogène. Le mélange homogène est ensuite
15 versé dans des moules en verre ou en acier inoxydable pour produire une matrice de diffusion ayant une épaisseur d'environ 1 à 2 mm. Cette matrice de diffusion est ensuite coupée en morceaux carrés d'environ 2,6 cm de côté, c'est-à-dire pour fournir une surface totale d'environ 6,5 cm².

20 La matrice de diffusion est appliquée sur la peau d'une patiente en vue d'obtenir l'effet désiré sur la paroi de l'utérus, le dérivé ester d'oestradiol étant administré de façon transcutanée. La matrice de diffusion est appliquée sur la peau de la patiente au moyen d'un bandage en une seule pièce, la matrice de
25 diffusion étant placée au centre sous la couche occlusive, le bandage étant fixé à l'aide d'une bande de protection arrachable.

EXEMPLE XXVI

Au lieu de couler le fluide homogène contenant le médicament en une matrice ayant une épaisseur de 1 à 2 mm comme décrit
30 à l'exemple XXV, le fluide homogène est versé dans des moules ovales d'1 cm d'épaisseur. La matrice de diffusion durcie est appliquée sous la forme d'un implant vaginal chez une patiente pour obtenir l'effet désiré sur la paroi utérine, le dérivé d'ester d'oestradiol étant ainsi administré près du col de l'utérus de
35 la patiente.

EXEMPLE XXVII

A la place du glycérol de l'exemple XXV, on utilise 10 g de polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire de 1.000 et 10 ml d'eau. La matrice de diffusion obtenue est plus rigide que

celle de l'exemple XXV facilitant ainsi son application sous la forme d'un implant vaginal.

EXEMPLE XXVIII

A la place du glycérol de l'exemple XXV, on utilise 5 g de polyéthylène glycol (PM 1000), 4 g de glycérol, et 11 ml d'eau. La matrice de diffusion obtenue possède la rigidité améliorée de la matrice de diffusion de l'exemple XXVII tout en fournissant un contact avec la peau caractéristique du glycérol. Ce type de matrice de diffusion est particulièrement approprié pour une application transcutanée.

EXEMPLE XXIX

A la place de l'alcool polyvinylique et de la polyvinylpyrrolidone de l'exemple XXV, on utilise 2 g d'agarose et 21 ml d'eau, conduisant ainsi à une matrice de diffusion pour l'administration d'esters d'oestradiol ou de leurs dérivés.

20

25

30

35

40

REVENDICATIONS

1. Matrice de diffusion polymérique pour la libération continue d'au moins un médicament sur une période de temps prolongée à un patient, susceptible de fournir un effet thérapeutique par voie transcutanée, caractérisée par le fait qu'elle comprend environ 2 à 60% en poids d'un plastifiant polaire, environ 6 à 20% en poids d'un alcool polyvinylique, environ 2 à 10% en poids de polyvinylpyrrolidone et une quantité thérapeutiquement active d'au moins un médicament pris dans le groupe constitué par la terbutaline, l'éphédrine, la clonidine, la phényléphrine, les esters d'oestradiol, la phénylpropanolamine et le maléate de chlorphéniramine.
2. Matrice de diffusion polymérique selon la revendication 1, caractérisée par le fait que les esters d'oestradiol sont le diacétate, le 3-benzoate et le 3-valérate d'oestradiol.
3. Matrice de diffusion polymérique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le plastifiant polaire est du glycérol.
4. Matrice de diffusion polymérique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'alcool polyvinylique a un poids moléculaire d'environ 50.000 à 150.000.
5. Matrice de diffusion polymérique selon la revendication 4, caractérisée par le fait que l'alcool polyvinylique a un poids moléculaire d'environ 100.000 à 150.000.
6. Matrice de diffusion polymérique selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la polyvinylpyrrolidone a un poids moléculaire d'environ 15.000 à 85.000.
7. Matrice de diffusion polymérique selon la revendication 6, caractérisée par le fait que la polyvinylpyrrolidone a un poids moléculaire d'environ 20.000 à 60.000.
8. Matrice de diffusion polymérique selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que le plastifiant polaire est du polyéthylène glycol présent en une proportion d'environ 2 à 15% en poids.
9. Matrice de diffusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 8, caractérisée par le fait que le plastifiant polaire est un mélange de glycérol et de polyéthylène glycol dans lequel le polyéthylène glycol est présent en une proportion en poids d'environ 1 à 5 parties par rapport au poids de glycérol.

BRUXELLES, le 8 III 1981

P. Pon

*Key Pharmaceuticals
Incorporated*

P. Pon *[Signature]* HEBEREN