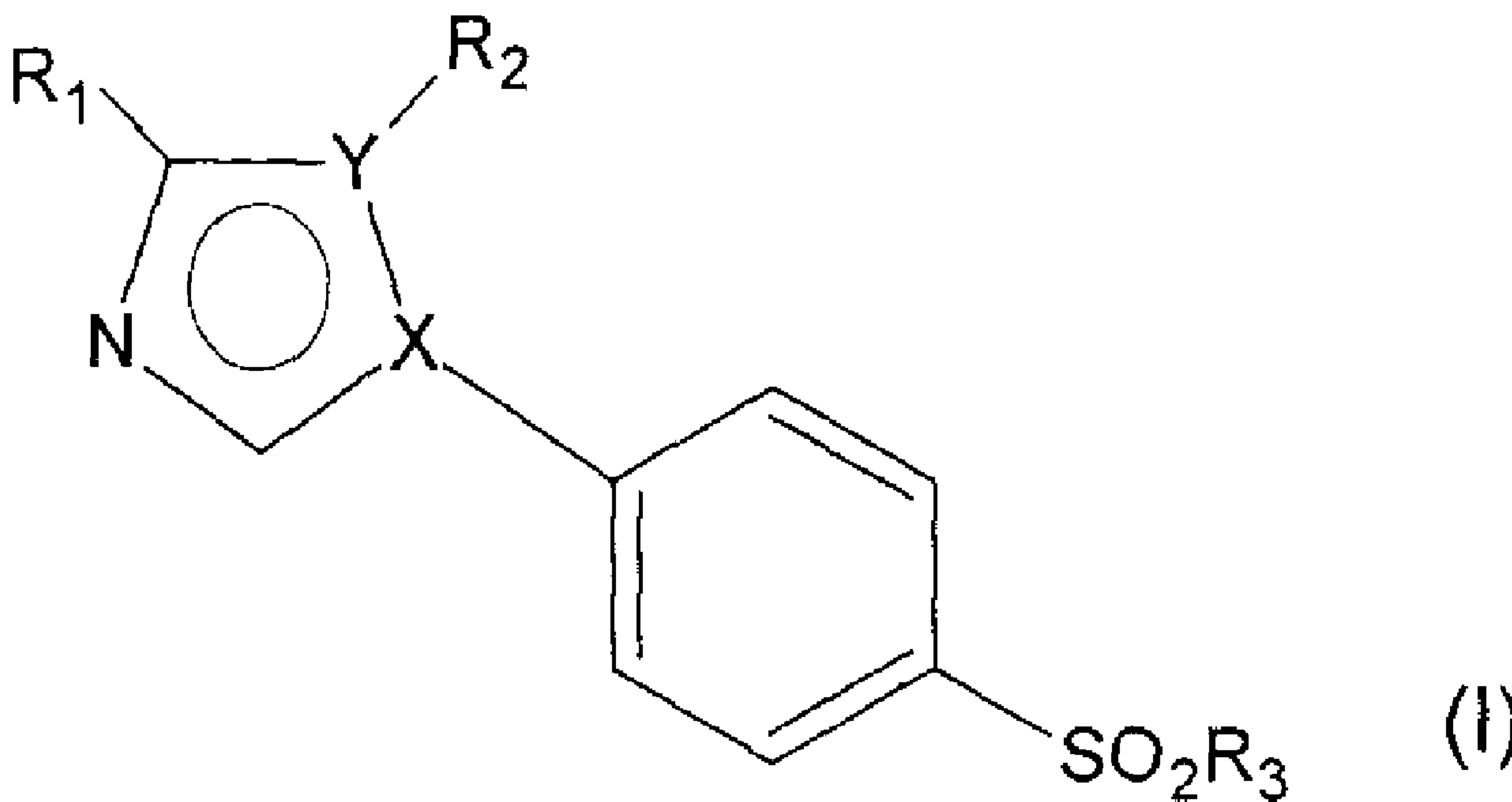




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2006/01/23
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2006/07/27
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2014/06/03
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2007/07/20
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2006/000144
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2006/077334
 (30) Priorité/Priority: 2005/01/24 (FR0500708)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 31/635* (2006.01),
A61K 9/50 (2006.01), *A61K 9/20* (2006.01),
A61K 9/14 (2006.01)
 (72) Inventeurs/Inventors:
 MOREAU, MARINETTE, FR;
 OSTY, NICOLAS, FR
 (73) Propriétaire/Owner:
 VETOQUINOL, FR
 (74) Agent: ROBIC

(54) Titre : MEDICAMENT DESTINE A ETRE ADMINISTRE PAR VOIE ORALE COMPRENANT UN INHIBITEUR DE LA
 CYCLO-OXYGENASE-2, ET SON PROCEDE DE PREPARATION
 (54) Title: MEDICAMENT THAT IS INTENDED FOR ORAL ADMINISTRATION, COMPRISING A CYCLOOXYGENASE-2
 INHIBITOR, AND PREPARATION METHOD THEREOF



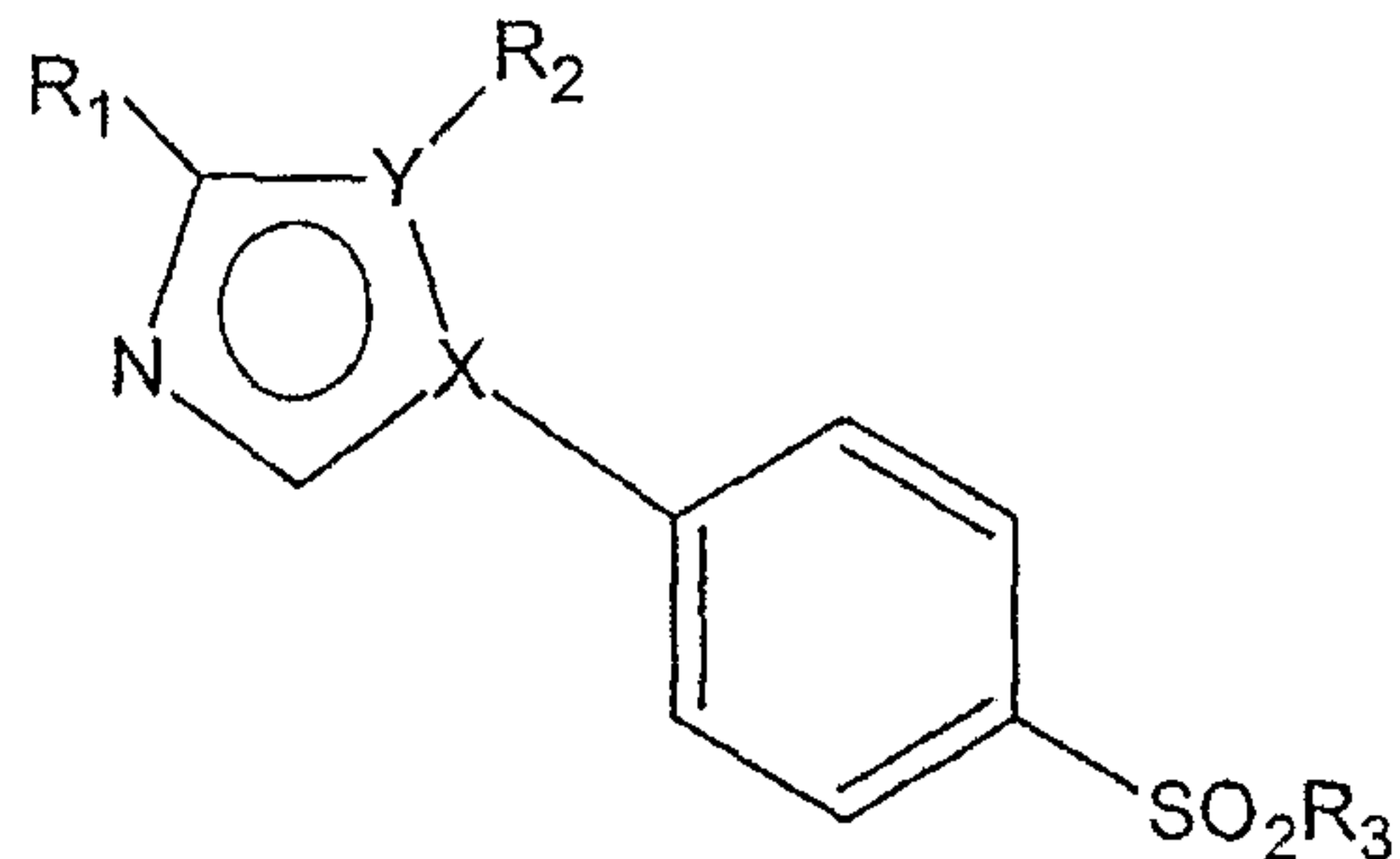
(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne un médicament destiné à être administré par voie orale qui comprend un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 et qui présente une biodisponibilité améliorée, et un procédé de préparation de ce médicament. Le médicament selon l'invention comprend un agglomérat à base de particules solides inertes à base d'au moins un excipient, l'agglomérat comprenant un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 et au moins un polymère hydrophile, et il est tel que cet agglomérat comprend le produit de pulvérisation sur ces particules d'une solution ou suspension de grains micronisés de cet inhibiteur dans ce(s) polymère(s), pour agglomérer ces particules. Cet inhibiteur est un composé de formule I ci-dessous ou solvate de ce composé. (voir formule I)



ABRÉGÉ

La présente invention concerne un médicament destiné à être administré par voie orale qui comprend un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 et qui présente une biodisponibilité améliorée, et un procédé de préparation de ce médicament. Le médicament selon l'invention comprend un agglomérat à base de particules solides inertes à base d'au moins un excipient, l'agglomérat comprenant un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 et au moins un polymère hydrophile, et il est tel que cet agglomérat comprend le produit de pulvérisation sur ces particules d'une solution ou suspension de grains micronisés de cet inhibiteur dans ce(s) polymère(s), pour agglomérer ces particules. Cet inhibiteur est un composé de formule I ci-dessous ou solvate de ce composé.



(I)

**MEDICAMENT DESTINE A ETRE ADMINISTRE PAR VOIE ORALE
COMPRENANT UN INHIBITEUR DE LA CYCLO-OXYGENASE-2, ET SON
PROCEDE DE PREPARATION.**

5 La présente invention concerne un médicament destiné à être administré par voie orale qui comprend un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 et qui présente une biodisponibilité améliorée, et un procédé de préparation de ce médicament.

10 De manière connue, de nombreux principes actifs utilisés dans des médicaments administrés par voie orale, tels que des anti-inflammatoires, présentent l'inconvénient d'être constitués de particules solides qui sont peu solubles dans des milieux aqueux, ce qui pénalise la biodisponibilité orale de ces médicaments.

15 On peut notamment citer à ce sujet les principes actifs à effet anti-inflammatoire thérapeutique et/ou prophylactique appartenant à la famille des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 incluant, à titre non limitatif, un grand nombre de pyrazolyl benzènesulfonamides substitués, telles que le Celecoxib et le Deracoxib (voir le document de Brevet US-A-5 466 823), des isoxazolyl benzènesulfonamides substitués, tels que le Valdecoxib (voir le document
20 US-A-5 633 272), des (méthylsulfonyl)phényl furanones, telles que le Rofecoxib (voir les documents US-A-5 474 995 et US-A-5 981 576), des pyridines substituées, telles que l'Etoricoxib (voir le document US-A-5 861 419), le 2-(3,5-difluorophényl)-3-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-2-cyclopentène-1-one (voir le document EP-A-863 134), des benzopyrannes
25 (voir le document US-A-6 034 256), des pyridazinones substituées (voir le document WO-A-00/24719) et des imidazoles tels que le Cimicoxib (voir le document EP-B-1 122 243).

30 Le document EP-B-1 122 243 présente en page 11 un médicament destiné à être administré par voie orale, par exemple sous forme de comprimé, qui comprend en son cœur un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 de type imidazole mélangé à un diluant inerte, à un liant et à un agent lubrifiant, et une pellicule externe prévue pour retarder la désintégration et

l'absorption du médicament jusqu'à la zone gastro-intestinale de l'organisme. Cette pellicule externe peut être à base de sucre, de gélatine, d'hydroxypropylcellulose ou d'une résine acrylique.

Etant donné que l'absorption de ces principes actifs dans le tube digestif est limitée, la dose thérapeutique à administrer doit être augmentée pour pallier cet inconvénient. C'est la raison pour laquelle on a cherché récemment à améliorer la biodisponibilité de ces inhibiteurs pour une même dose d'administration. Une des façons les plus simples d'améliorer la biodisponibilité est d'augmenter la solubilité du principe actif. Ce paramètre peut être modifié de différentes manières, par ajout d'agents de solubilisation, de tensioactifs, de cyclodextrine, de polymères hydrophiles, ou bien en modifiant la structure des particules d'inhibiteur et en utilisant des techniques de dispersion solide.

Le document WO-A-03/030876 présente un médicament destiné à être administré par voie orale sous forme d'un comprimé se délitant en bouche, qui comprend une dispersion aqueuse de grains de Valdecoxib à titre d'inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2, ces grains étant mélangés à un ou des excipients tels que des saccharides qui sont présents à titre majoritaire dans le médicament, pour l'obtention d'un liquide que l'on sèche par atomisation.

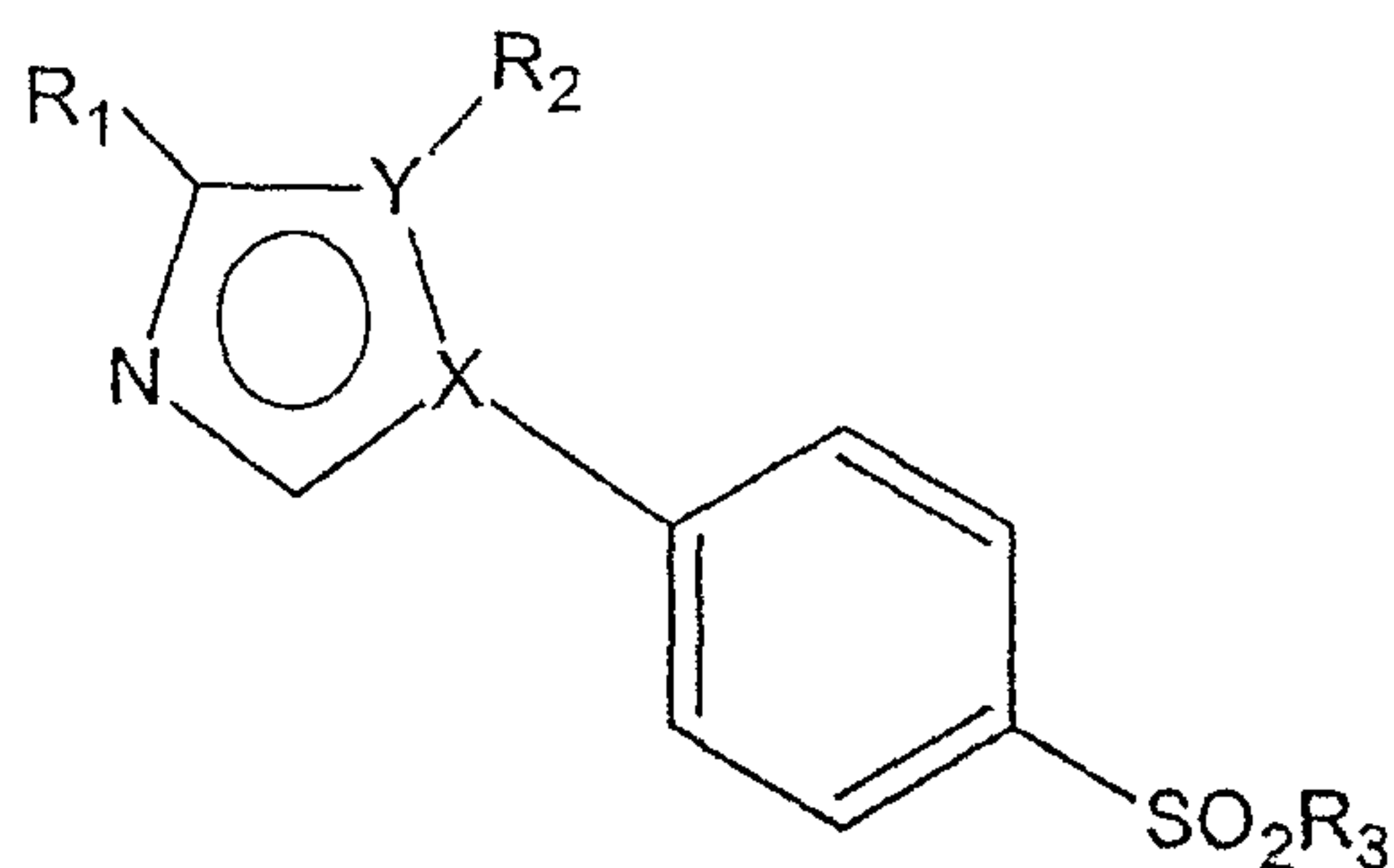
Un inconvénient majeur de ces médicaments administrables par voie orale qui comprennent un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 réside notamment dans leur biodisponibilité relativement insatisfaisante et variable d'un individu à un autre.

Un but de la présente invention est de remédier à cet inconvénient, et ce but est atteint en ce que la Demanderesse vient de découvrir d'une manière surprenante que la pulvérisation, sur des particules solides inertes à base d'au moins un excipient, d'une solution ou d'une suspension de grains micronisés d'un inhibiteur spécifique de la cyclo-oxygénase-2 dans au moins un polymère hydrophile,

permet d'obtenir une composition pharmaceutique ci-après appelée médicament, qui est destiné à être administré par voie orale et qui présente une biodisponibilité améliorée, en comparaison de celle des médicaments de l'art antérieur incorporant un inhibiteur de la cyclooxygénase-2, tel que le Cimicoxib, ce médicament selon l'invention comprenant un agglomérat desdites particules solides qui sont agglomérées par le produit de pulvérisation de cette solution ou suspension.

Selon l'invention, cet inhibiteur spécifique de la cyclo-oxygénase-2 est constitué d'au moins un composé tel que décrit dans le brevet précité EP-1 122 243-B et qui répond à la formule suivante (I), ou bien à celle d'un sel ou d'un solvate de ce composé:

10



(I)

où :

l'un des éléments X et Y représente N et l'autre représente C;

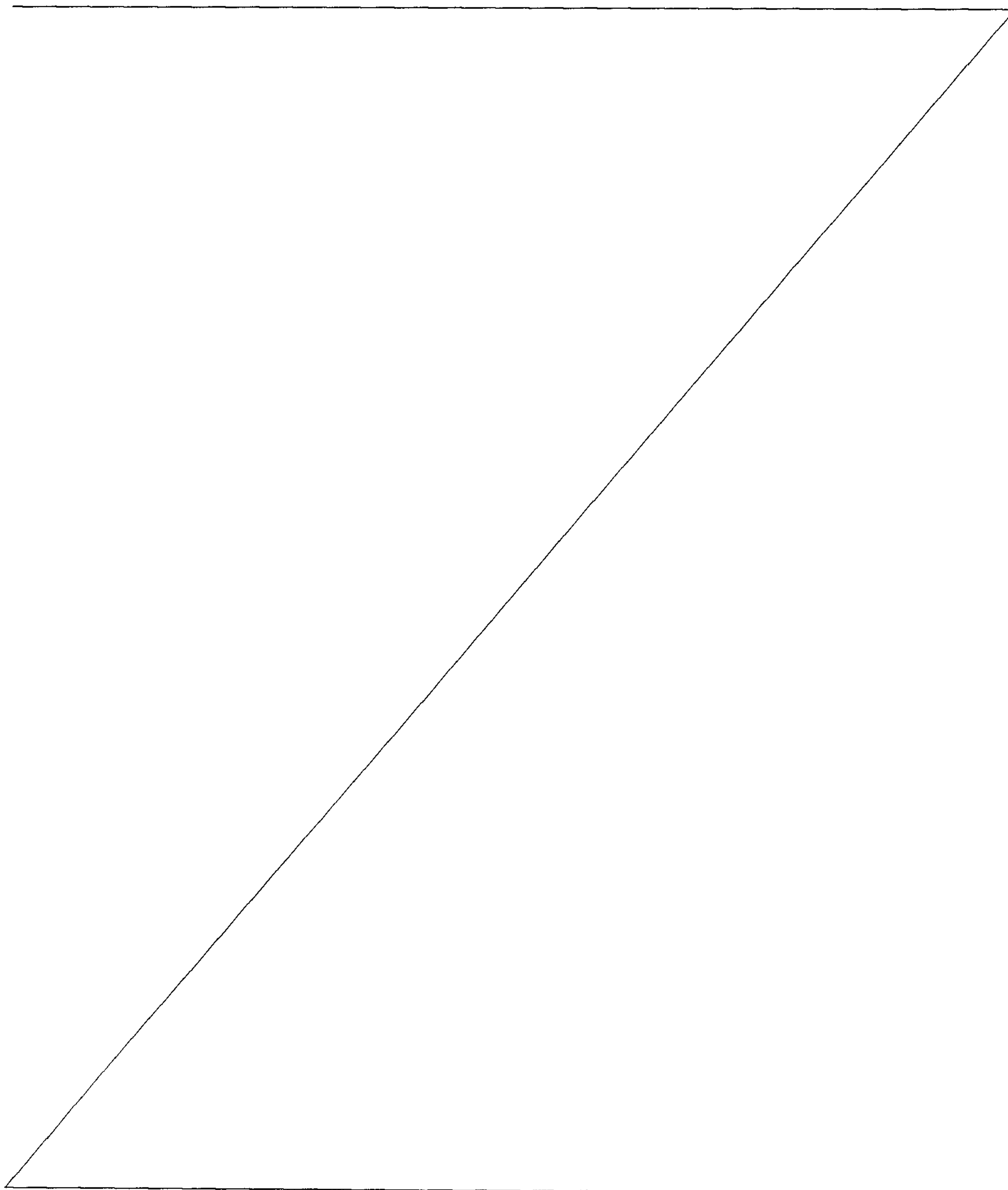
R₁ représente un groupe hydrogène, méthyle, halogène, cyano, nitro, -CHO, -COCH₃ ou -COOR₄;

R₂ représente un groupe aryl ou hétéroaryl éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi des groupes halogène, alkyle en C₁₋₈, haloalkyle en C₁₋₈, R₄OC₀₋₈ alkyle, R₄SC₀₋₈ alkyle, cyano, nitro, -NR₄R₆, -NR₄SO₂R₅, -SOR₅, -SO₂R₅, -SO₂NR₄R₆, ou -CONR₄R₆;

R₃ représente un groupe alkyle en C₁₋₈, haloalkyle en C₁₋₈ ou -NR₄R₆;

3a

R4 représente un groupe hydrogène, alkyle en C₁₋₈, ou alkyle en C₀₋₈ aryle (où le groupe aryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes alkyle en C₁₋₈, halogène,



haloalkyle en C₁₋₈, cyano, nitro, R₇OC₀₋₈ alkyle, R₇SC₀₋₈ alkyle, -NR₇R₈, -NR₇COR₅, -COR₇ ou -COOR₇);

R₅ représente un groupe alkyle en C₁₋₈ ou haloalkyle en C₁₋₈;

R₆ représente un groupe hydrogène, alkyle en C₁₋₈, aryle C₁₋₈ alkyle (où le groupe aryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi des groupes alkyle en C₁₋₈, halogène, haloalkyle en C₁₋₈, cyano, nitro, R₇OC₀₋₈ alkyle, R₇SC₀₋₈ alkyle, -NR₇R₈, -NR₇COR₅, -COR₇ ou -COOR₇), -COR₈ or -COOR₈;

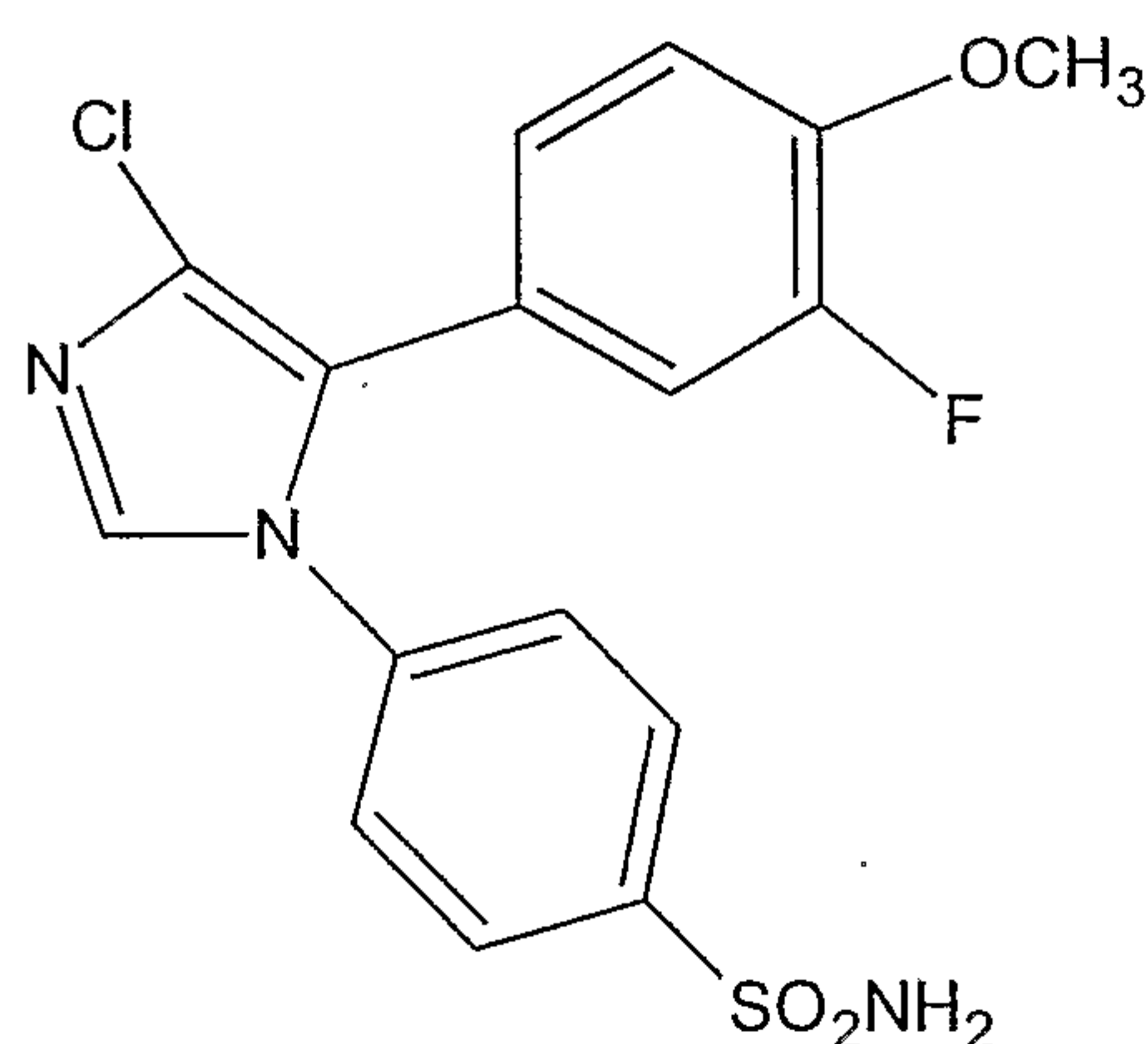
R₇ représente un groupe hydrogène, alkyle en C₁₋₈ ou benzyle;

R₈ représente un groupe alkyle en C₁₋₈ ou haloalkyle en C₁₋₈;

le groupe aryle dans les définitions ci-dessus représente un groupe phényle or naphthyle; et

le groupe hétéroaryle dans les définitions ci-dessus représente un groupe pyridine, pyrazine, pyrimidine or pyridazine, qui peuvent éventuellement être fusionnés à un cycle benzène.

A titre encore plus préférentiel, on utilise à titre d'inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 au moins un imidazole, tel que le Cimicoxib, qui répond de manière connue à la formule (II) ci-après :



(II)

Selon une autre caractéristique avantageuse de l'invention, lesdites particules solides d'excipient(s) sont solubles ou dispersibles dans un milieu aqueux. D'une manière générale, ces particules d'excipient(s) sont hydrophiles, pouvant être de structure cristalline ou amorphe.

5 De préférence, on utilise à titre d'excipient(s) des particules hydrosolubles ou hydrodispersibles qui sont choisies dans le groupe constitué par les sucres, de préférence le lactose, le saccharose, les hydrolysats de l'amidon tels que la malto-dextrine, la cellulose microcristalline, les sorbitols et les mélanges de plusieurs de ces composés.

10 A titre encore plus préférentiel, lesdites particules solides comprennent en outre au moins un acide qui est mélangé au(x)dit(s) excipient(s), tel que, préférentiellement, l'acide citrique, ou encore l'acide tartrique ou l'acide fumarique, ce qui permet d'augmenter la solubilité dudit inhibiteur dans l'organisme.

15 Selon une caractéristique essentielle de l'invention, ledit agglomérat est susceptible d'être obtenu par granulation par voie humide dans un équipement, tel qu'un lit d'air fluidisé.

20 De préférence, ledit agglomérat selon l'invention comprend spécifiquement le produit de pulvérisation sur lesdites particules solides d'une solution dudit inhibiteur dans le(s)dit(s) polymère(s) hydrophile(s). En effet, la Demanderesse a pu vérifier que, d'une manière inattendue, la dissolution dudit inhibiteur dans ce(s) polymère(s) confère au médicament selon l'invention une biodisponibilité qui est encore améliorée en comparaison de
25 celle conférée par une mise en suspension du même inhibiteur dans le(s) même(s) polymère(s) hydrophile(s).

Ces grains micronisés dudit inhibiteur sont préférentiellement tels qu'environ 90 % d'entre eux présentent une plus grande dimension en section transversale qui est inférieure à 20 μm .

30 De préférence, ledit ou l'un au moins desdits polymère(s) hydrophile(s) est choisi dans le groupe constitué par les polyvinylpyrrolidones,

les polyéthylène glycols ou macrogols, les alcools polyvinyliques, les polymères celluloses tels que l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose et la carboxyméthylcellulose, les copolymères méthacryliques, l'amidon, les dextrines, la gélatine et les mélanges de plusieurs de ces polymères.

A titre encore plus préférentiel, ledit ou l'un au moins desdits polymère(s) hydrophile(s) est choisi dans le groupe constitué par les polyvinylpyrrolidones et les polyéthylène glycols ou macrogols.

Encore plus préférentiellement, on utilise au moins un polyéthylène glycol ou macrogol de masse moléculaire moyenne en poids Mw allant de 190 à 9 000 g/mol et, à titre encore plus préférentiel, allant de 250 à 600 g/mol et avantageusement de 285 à 420 g/mol.

Selon un mode particulièrement avantageux de réalisation de l'invention, on utilise à titre de polymères hydrophiles, un mélange dudit polyéthylène glycol ou macrogol et d'une polyvinylpyrrolidone de masse moléculaire moyenne en poids Mw allant de 2 000 à 1 000 000 g/mol et, de préférence, allant de 5 000 à 55 000 g/mol.

Selon une autre caractéristique avantageuse de l'invention, ledit produit de pulvérisation de la solution ou suspension dudit inhibiteur dans le(s)dit(s) polymère(s) comprend en outre au moins un tensioactif amphotère, ionique (i.e. anionique ou cationique) ou non ionique.

A titre de tensioactif utilisable, on peut par exemple citer, à titre non limitatif :

- le lauryl sulfate de sodium,
- des esters de sorbitanne polyoxyéthylénés, ou polysorbates,
- les poloxamers.

On peut également utiliser des mélanges de plusieurs de ces tensioactifs. De préférence, on utilise le laurylsulfate de sodium à titre de tensioactif.

Selon une autre caractéristique avantageuse de l'invention, ledit agglomérat comprend ledit inhibiteur selon une fraction massique allant de 1 % à 20 % et, de préférence, allant de 3 % à 10 %.

Avantageusement, ledit agglomérat comprend le(s)dit(s) excipient(s) selon une fraction massique allant de 10 % à 80 % et, de préférence, allant de 30 % à 75 %.

10 Également à titre avantageux, ledit agglomérat peut comprendre le(s)dit(s) polymère(s) hydrophile(s) selon une fraction massique allant de 3% à 30%. Selon l'invention telle que revendiquée, cette fraction massique est toutefois de 12% à 25%.

Egalement à titre avantageux, la fraction massique dudit ou desdits tensioactif(s) dans ledit agglomérat varie de 0,1 % à 6 %.

20 Selon une autre caractéristique de l'invention, ledit médicament peut optionnellement comporter au moins une couche externe recouvrant ledit agglomérat de particules et comprenant des additifs compatibles choisis dans le groupe constitué par des délitants, des charges, des pigments, des agents d'aromatisation, des tensioactifs, des agents humidifiants, lubrifiants et des mélanges de plusieurs de ces additifs.

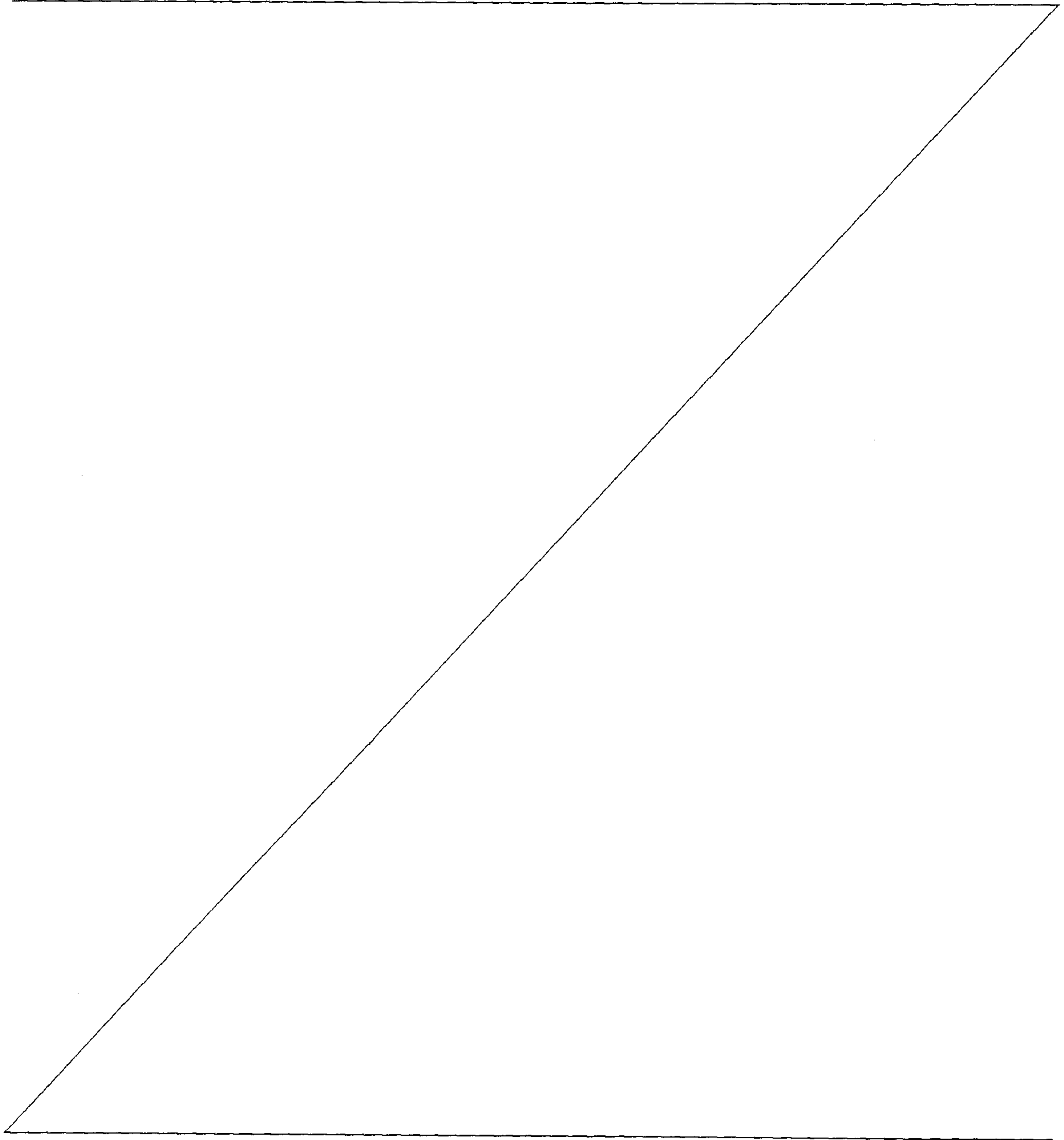
Le médicament selon l'invention peut comprendre ladite ou lesdites couche(s) externe(s) selon une fraction massique allant de 0 % à 80 % et, de préférence, allant de 10 % à 50 %.

Avantageusement, le médicament selon la présente invention est constitué d'un dosage solide sous la forme d'un granulé ou d'un comprimé, préférentiellement obtenu par compression dudit agglomérat de particules comprenant optionnellement ladite ou lesdites couche(s) externe(s),

7a

ou bien d'une forme solide qui contient ledit agglomérat à l'état de poudre, lequel est logé dans un conditionnement primaire, tel qu'une capsule, une gélule, un sachet ou un flacon.

Des essais ont montré que des médicaments selon l'invention, sous forme d'un comprimé contenant 30 mg de Cimicoxib, sont



dissous à au moins 90 % au bout de 30 minutes, dans un milieu à base d'HCl à environ 0,1 N (+ 0,15 % de lauryl sulfate de sodium).

D'autres essais ont montré que des médicaments selon l'invention, sous forme d'un comprimé contenant 10 mg ou bien 5 mg de Cimicoxib, sont dissous à au moins 65 % au bout de 15 minutes, dans un milieu à base de HCl à 0,1 N.

Un procédé de préparation d'un médicament selon l'invention, tel que défini précédemment, comprend les étapes successives suivantes :

10 (i) la préparation d'un liquide pulvérisable à base de grains micronisés dudit inhibiteur spécifique (cf. formule (I) ci-dessus) de la cyclo-oxygénase-2, notamment un imidazole tel que le Cimicoxib, qui sont en solution ou en suspension dans au moins un polymère hydrophile,

15 (ii) une pulvérisation dans un granulateur dudit liquide sur des particules solides inertes à base d'au moins un excipient prévu compatible avec ledit inhibiteur, pour l'obtention par granulation par voie humide d'un agglomérat de particules comprenant le produit de pulvérisation de la solution ou suspension desdits grains,

20 (iii) optionnellement une compression de l'agglomérat de particules obtenu en (ii), et

(iv) optionnellement un recouvrement de l'agglomérat obtenu en (ii) ou en (iii) par au moins une couche externe comprenant des additifs compatibles choisis dans le groupe constitué par des délitants, des charges, des pigments, des agents d'aromatisation, des tensioactifs, des agents
25 humidifiants, des agents lubrifiants et des mélanges de plusieurs de ces additifs.

Selon une caractéristique préférentielle de l'invention, ledit granulateur utilisé à l'étape (ii) est de type à lit d'air fluidisé.

30 Selon un exemple de réalisation de l'invention, on utilise pour mettre en oeuvre cette granulation par voie humide un granulateur à lit d'air fluidisé fonctionnant à une pression relative allant sensiblement de 1 bar à 1,5

bar, avec une température d'entrée d'air chaud dans ce granulater allant de 40 à 75° C et une température des particules solides allant de 30 à 50° C.

De préférence, l'étape (i) est mise en œuvre spécifiquement par dissolution complète dudit inhibiteur dans le(s)dit(s) polymère(s) hydrophile(s), pour l'obtention d'une biodisponibilité améliorée pour le médicament selon l'invention.

On notera que les médicaments selon l'invention sont utilisables pour un traitement thérapeutique et/ou prophylactique d'inflammations diverses d'un organisme humain ou animal, ou de tout autre dysfonctionnement de cet organisme qui est induit par la cyclo-oxygénase-2.

Les caractéristiques précitées de la présente invention, ainsi que d'autres, seront mieux comprises à la lecture de la description suivante de plusieurs exemples de réalisation de l'invention, donnés à titre illustratif et non limitatif.

EXEMPLE TEMOIN

On a préparé un médicament « témoin » non conforme à l'invention comprenant un comprimé de formule classique constitué :

- d'un noyau à base d'un mélange de particules solides de Cimicoxib et de lactose,
- d'un liquide de granulation contenant de l'eau purifiée et un tensioactif à base d'un polysorbate selon une fraction massique de 0,40 %, pour agglomérer lesdites particules, et
- d'une couche externe formée d'un mélange d'un agent délitant, d'un agent d'aromatisation et d'un agent lubrifiant constitué de stéarate de magnésium.

Plus précisément, la formulation de ce médicament « témoin » était la suivante, pour 100 g :

10

	principe actif : Cimicoxib	8,0 g
	croscarmellose sodique	5,0 g
	amidon prégélatinisé	15,0 g
	polysorbate	0,40 g
5	lactose monohydrate	68,10 g
	appétent	3,0 g
	stéarate de magnésium	0,5 g

On a préparé cet agglomérat de particules « témoin » par
 10 granulation par voie humide dans un granulateur à fortes contraintes de
 cisaillement, et l'on a transformé l'agglomérat de particules obtenu en un
 comprimé « témoin » par la technique connue de l'homme de l'art.

Ce comprimé « témoin » contient 30 mg de Cimicoxib.

15

EXEMPLE 1 SELON L'INVENTION

On a préparé un premier médicament selon l'invention à base
 d'un agglomérat de particules qui comporte un substrat, à base de particules
 solides agglomérées par le produit de pulvérisation d'une suspension selon
 20 l'invention, et qui est en outre pourvu d'une couche externe.

Cet agglomérat est constitué d'une composition
 pharmaceutique de formulation suivante (en fractions massiques, couche
 externe exclue) :

	- Substrat :	
25	particules de lactose	72,90 %
	- Liquide à pulvériser sous forme de suspension :	
	grains micronisés de Cimicoxib	8,74 %
	polyvinylpyrrolidone PVP « K25 »	13,11 %
	polyéthylène glycol PEG « 400 »	1,96 %
30	lauryl sulfate de sodium	3,28 %

La couche externe recouvrant l'agglomérat de particules présente la formulation suivante (en grammes):

	Agent délitant « Acdisol »	5 g
	Agent d'aromatisation	3 g
5	Agent lubrifiant (stéarate de magnésium)	0,5 g

Dans un premier temps, on a préparé comme suit le liquide pulvérisable à base de Cimicoxib. Tout d'abord, on a dispersé le polymère hydrophile PVP sous agitation. Lorsqu'une solution limpide a été obtenue, on a ajouté l'autre polymère hydrophile PEG. On a ajouté lentement à la solution ainsi obtenue le principe actif micronisé (Cimicoxib) que l'on a alors mélangé sous agitation pendant 30 minutes. Enfin, on a ajouté le laurylsulfate sous agitation pendant 3 minutes.

Dans un second temps, on a pulvérisé la suspension de Cimicoxib ainsi obtenue dans un granulateur à lit d'air fluidisé sur les particules inertes chauffées du substrat (constitué de lactose), sous les conditions suivantes établies pour un lot de 300 g :

	Pression relative de pulvérisation	1 bar
	Température d'entrée d'air chaud	60° C
20	Température de sortie d'air	33° C
	Température des particules	34° C
	Durée de la pulvérisation	36 minutes.

On a ensuite transformé le granulé ou agglomérat de particules ainsi obtenu en un comprimé, en le recouvrant de la couche externe précitée, ou bien on l'a disposé à l'intérieur d'une capsule, en utilisant dans l'un ou l'autre cas les techniques connues de l'homme de l'art pour obtenir un dosage approprié.

Pour transformer chaque granulé en comprimé et en référence à un lot de 100 g, on a mélangé 91,5 g du granulé obtenu à 8,5 g de la composition de couche externe décrite ci-dessus, en utilisant par exemple un mélangeur de type mélangeur planétaire ou un mélangeur à retournement.

On notera que ce comprimé peut être obtenu au moyen d'une machine à compression alternative ou bien rotative.

EXEMPLE 2 SELON L'INVENTION

5

On a préparé un second médicament selon l'invention à base d'un agglomérat de particules qui comporte un substrat, à base de particules solides agglomérées par le produit de pulvérisation d'une autre suspension selon l'invention, et qui est en outre pourvu d'une couche externe.

10

Cet agglomérat est constitué d'une composition pharmaceutique de formulation suivante (en fractions massiques, couche externe exclue) :

- Substrat :

particules de lactose 61,97 %

15

- Liquide à pulvériser sous forme de suspension :

grains micronisés de Cimicoxib 8,74 %

polyvinylpyrrolidone PVP « K25 » 21,86 %

polyéthylène glycol PEG « 400 » 1,97 %

lauryl sulfate de sodium 5,46 %

20

La couche externe recouvrant l'agglomérat de particules présente la même formulation que dans l'exemple 1.

25

On a préparé le liquide pulvérisable, l'agglomérat de particules l'incorporant et le comprimé finalement obtenu à partir de cet agglomérat, en mettant en œuvre le procédé décrit à l'exemple 1, excepté pour la température de sortie d'air chaud qui est comprise entre 33 et 38° C et pour la température des particules qui est comprise entre 45 et 50° C.

30

A titre indicatif, on a mesuré par la technique de « HPLC » (chromatographie liquide à haute performance) et dans un milieu d'HCl à environ 0,1 N la solubilité S0 de la poudre de Cimicoxib seule et la solubilité S2 de l'agglomérat de particules selon ce second exemple de l'invention, avec les résultats suivants (solubilités en milligrammes/ litre) :

S0 = 3,1 mg/L et S2 = 26,8 mg/L.

Ce résultat montre que l'agglomérat de particules selon ce second exemple de l'invention présente une solubilité très nettement améliorée en milieu acide.

5 Le comprimé selon ce second exemple de réalisation de l'invention contient 30 mg de Cimicoxib.

EXEMPLE 3 SELON L'INVENTION

10 On a préparé un troisième médicament selon l'invention à base d'un agglomérat de particules qui comporte un substrat, à base de particules solides agglomérées par le produit de pulvérisation d'une autre suspension selon l'invention, et qui est en outre pourvu d'une couche externe.

15 Cet agglomérat est constitué d'une composition pharmaceutique de formulation suivante (en fractions massiques, couche externe exclue) :

	- Substrat :	
	particules de lactose	53,02 %
	acide citrique	16,39 %
20	lauryl sulfate de sodium	2,73 %
	- Liquide à pulvériser sous forme de suspension :	
	grains micronisés de Cimicoxib	8,74 %
	polyvinylpyrrolidone PVP « K25 »	13,11 %
	polyéthylène glycol PEG « 400 »	3,28 %
25	lauryl sulfate de sodium	2,73 %

La couche externe recouvrant l'agglomérat de particules présente la même formulation que dans l'exemple 1.

30 On a préparé, en mettant en œuvre le procédé décrit à l'exemple 1, le liquide pulvérisable, l'agglomérat de particules l'incorporant et le comprimé finalement obtenu à partir de cet agglomérat, à ceci près que :

- de l'acide citrique et du lauryl sulfate de sodium (en même quantité que dans le liquide pulvérisable) sont incorporés au substrat préchauffé, et que

- la température de sortie d'air chaud est comprise entre 33 et 38° C et la température des particules est comprise entre 45 et 50° C.

Le comprimé selon ce troisième exemple de réalisation de l'invention contient 30 mg de Cimicoxib.

EXEMPLE 4 SELON L'INVENTION

10

On a préparé un quatrième médicament selon l'invention à base d'un agglomérat de particules qui comporte un substrat, à base de particules solides agglomérées par le produit de pulvérisation d'une autre suspension selon l'invention, et qui est en outre pourvu d'une couche externe.

15

Cet agglomérat est constitué d'une composition pharmaceutique de formulation suivante (en fractions massiques, couche externe exclue) :

- Substrat :

particules de lactose 57,61 %

20

acide citrique 16,39 %

lauryl sulfate de sodium 2,73 %

- Liquide à pulvériser sous forme de suspension :

grains micronisés de Cimicoxib 4,37 %

polyvinylpyrrolidone PVP « K25 » 13,11 %

25

polyéthylène glycol PEG « 400 » 3,06 %

lauryl sulfate de sodium 2,73 %

La couche externe recouvrant l'agglomérat de particules présente la même formulation que dans l'exemple 1.

30

On a préparé, en mettant en œuvre à l'identique le procédé décrit à l'exemple 3, le liquide de pulvérisation, l'agglomérat de particules l'incorporant et le comprimé finalement obtenu à partir de cet agglomérat.

EXEMPLE 5 SELON L'INVENTION

On a préparé un cinquième médicament selon l'invention à
 5 base d'un agglomérat de particules qui comporte un substrat, à base de
 particules solides agglomérées par le produit de pulvérisation d'une solution
 selon l'invention, mais qui est dépourvu de couche externe, contrairement aux
 exemples 1 à 4.

Cet agglomérat est constitué d'une composition
 10 pharmaceutique de formulation suivante (en fractions massiques) :

- Substrat :

particules de lactose 59,80 %

Cellulose microcristalline 6,65 %

- Liquide à pulvériser sous forme de solution :

15 grains micronisés de Cimicoxib 3,30 %

polyéthylène glycol PEG « 400 » 30,25 %

Dans un premier temps, on a préparé comme suit le liquide à
 pulvériser. On a ajouté lentement à une solution de PEG « 400 » les grains
 20 micronisés du principe actif (Cimicoxib), que l'on mélange alors sous agitation
 pendant 20 minutes. On obtient une solution de Cimicoxib dans ce PEG.

Dans un second temps, on a pulvérisé la solution ainsi
 obtenue dans un granulateur à lit d'air fluidisé, sur les particules de substrat
 inerte chauffé (constitué de lactose additionné de cellulose microcristalline),
 25 sous les conditions suivantes établies pour un lot de 200 g :

Pression relative de pulvérisation 1,5 bars

Température d'entrée d'air chaud 70° C

Température de sortie d'air 33° C

Température des particules 34 à 45° C

30 Durée de la pulvérisation 17 minutes

A titre indicatif, on a comparé par la technique de « HPLC » et dans un milieu d'HCl à environ 0,1 N la solubilité S5 de cet agglomérat de particules selon ce cinquième exemple de l'invention à la solubilité S0 de la poudre de Cimicoxib seule, avec les résultats suivants (milligrammes/ litre) :

5 S0 = 3,1 mg/L et S5 = 23,9 mg/L.

Ce résultat montre que le granulé ou agglomérat de particules selon ce cinquième exemple de l'invention présente une solubilité très nettement améliorée en milieu acide.

10 On a ensuite directement logé ce granulé à l'intérieur d'une gélule.

EXEMPLE 6 SELON L'INVENTION

15 On a préparé un sixième médicament selon l'invention à base d'un agglomérat de particules qui comporte un substrat, à base de particules solides agglomérées par le produit de pulvérisation d'une solution selon l'invention, mais qui est dépourvu de couche externe, contrairement aux exemples 1 à 4.

20 Cet agglomérat est constitué d'une composition pharmaceutique de formulation suivante (en fractions massiques) :

- Substrat :	
particules de lactose	62,55 %
Cellulose microcristalline	6,95 %
- Liquide à pulvériser sous forme de solution :	
25 grains micronisés de Cimicoxib	3,00 %
polyéthylène glycol PEG « 400 »	27,50 %

On a obtenu cet agglomérat de particules en mettant en œuvre à l'identique le procédé décrit ci-dessus à l'exemple 5.

30 On a ensuite directement logé ce granulé à l'intérieur d'une gélule.

MESURES DE BIODISPONIBILITE DU MEDICAMENT
« TEMOIN » ET DE PLUSIEURS MEDICAMENTS SELON L'INVENTION

On a administré par voie orale à quatre chiens (deux mâles et
5 deux femelles) tous de race « Beagle » le comprimé « témoin », les second et
troisième comprimés selon l'invention et la gélule selon le cinquième exemple
de l'invention, respectivement obtenus aux exemples « témoin », 2, 3 et 5 ci-
dessus. Chaque chien a ainsi reçu une même dose de 30 mg de Cimicoxib
lors de l'ingestion de ces quatre types de formulations, en espaçant chaque
10 administration d'un intervalle de temps minimal de 6 jours.

On a collecté des échantillons sanguins relatifs à chaque
comprimé ou gélule administrés à chacun des quatre chiens, à divers instants
suivant chaque administration de ces formes pharmaceutiques, afin de
réaliser une analyse de la biodisponibilité de ces produits en termes de
15 concentration C_{max} (taux plasmatique de Cimicoxib, en $\mu\text{g/mL}$) et d'aire sous
la courbe « AUC » (« Area Under Curve » en $\mu\text{g.h/mL}$, calculée sur 10
heures). Ces instants de collecte (exprimés en heures) étaient les suivants :

0 ; 0,25 h ; 0,5 h ; 0,75 h ; 1 h ; 1,5 h ; 2 h ; 3 h ; 4 h ; 5 h ; 6
h ; 8 h ; 10 h ; 24 h ; 32 h ; 48 h.

20

Le tableau 1 ci-après mentionne les résultats moyens obtenus
pour le comprimé « témoin », le second et le troisième comprimés selon
l'invention et la gélule selon le cinquième exemple de l'invention administrés à
l'ensemble des quatre chiens.

Tableau 1 :

Comprimés testés	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	« AUC » (µg.h/mL, sur 10 h)
Comprimé « témoin »	2,13	0,2825	1,341
Second comprimé invention	2,76	0,6279	2,606
Troisième comprimé invention	2,00	0,6215	2,355
gélule selon le cinquième exemple de l'invention	1,33	1,648	5,938

5

Ce tableau montre que les médicaments selon l'invention présentent une assimilation dans l'organisme (i.e. une biodisponibilité) qui est nettement améliorée par rapport à celle du comprimé « témoin », comme cela ressort des valeurs supérieures de concentration C_{max} et d'aire « AUC ».

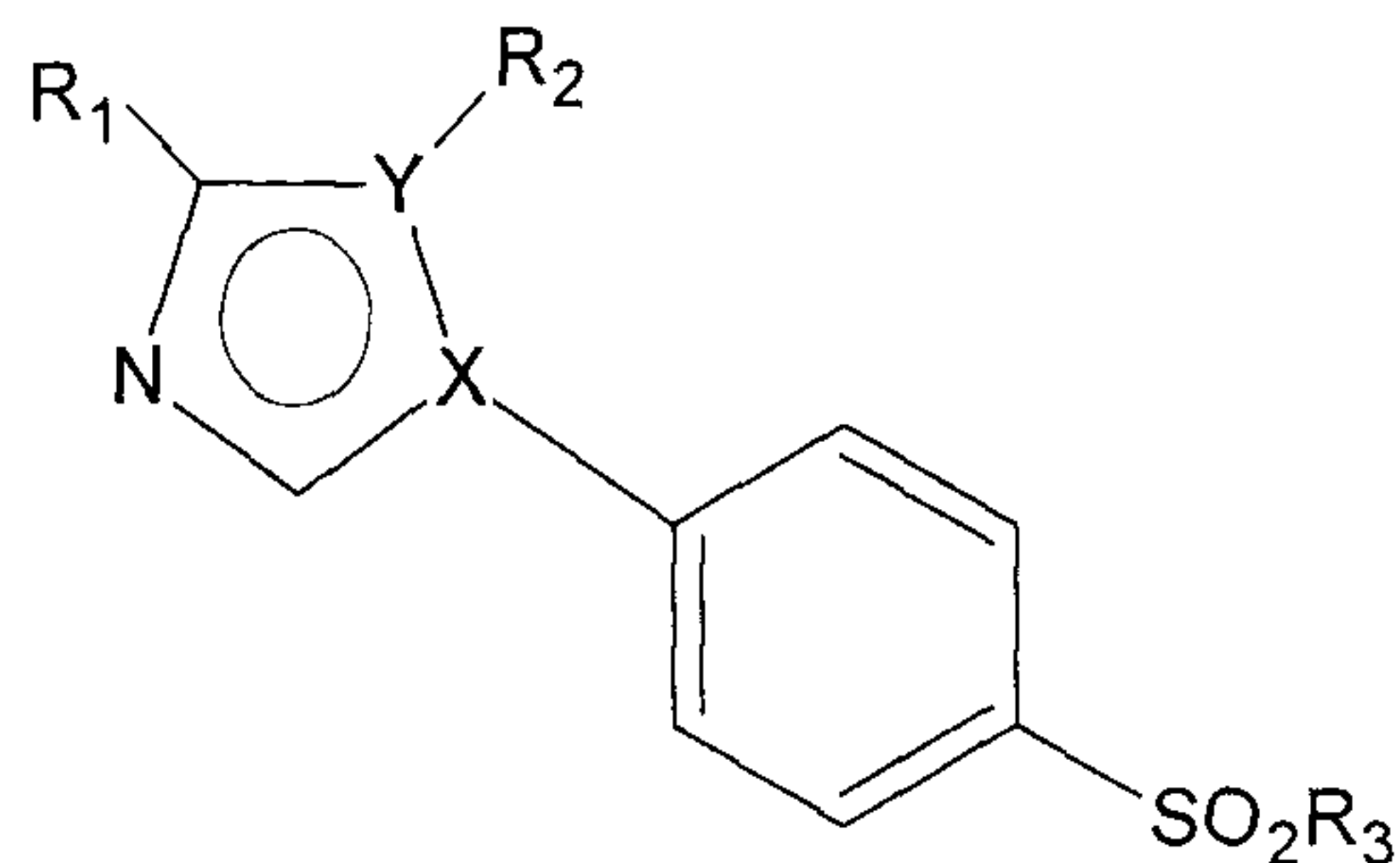
10

Ce tableau montre en outre que la pulvérisation d'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 spécifiquement sous forme de solution (i.e. dissous dans le(s) polymère(s) hydrophile(s)) sur les particules solides de substrat inerte améliore encore la biodisponibilité des médicaments selon l'invention par voie orale.

15

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie orale, ladite composition comprenant un agglomérat à base de particules solides inertes à base d'au moins un excipient, ledit agglomérat comprenant un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 et au moins un polymère hydrophile, caractérisé en ce que ledit agglomérat comprend le produit de pulvérisation sur lesdites particules d'une solution ou suspension de grains micronisés dudit inhibiteur dans le(s)dit(s) polymère(s), pour agglomérer lesdites particules, et en ce que ledit inhibiteur est constitué d'au moins un composé de formule suivante (I) ou bien un sel ou un solvate de ce composé :



(I)

où:

l'un des éléments X et Y représente N et l'autre représente C;

R₁ représente un groupe hydrogène, méthyle, halogène, cyano, nitro, -CHO, -COCH₃ ou -COOR₄;R₂ représente un groupe aryl ou hétéroaryl éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi des groupes halogène, alkyle en C₁₋₈, haloalkyle en C₁₋₈, R₄OC₀₋₈ alkyle, R₄SC₀₋₈ alkyle, cyano, nitro, -NR₄R₆, -NR₄SO₂R₅, -SOR₅, -SO₂R₅, -SO₂NR₄R₆, ou -CONR₄R₆;R₃ représente un groupe alkyle en C₁₋₈, haloalkyle en C₁₋₈ ou -NR₄R₆;

R4 représente un groupe hydrogène, alkyle en C₁₋₈, ou alkyle en C₀₋₈ aryle (où le groupe aryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes alkyle en C₁₋₈, halogène, haloalkyle en C₁₋₈, cyano, nitro, R₇OC₀₋₈ alkyle, R₇SC₀₋₈ alkyle, -NR₇R₈, -NR₇COR₅, -COR₇ ou -COOR₇);

R5 représente un groupe alkyle en C₁₋₈ ou haloalkyle en C₁₋₈;

R6 représente un groupe hydrogène, alkyle en C₁₋₈, aryle C₁₋₈ alkyle (où le groupe aryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi des groupes alkyle en C₁₋₈, halogène, haloalkyle en C₁₋₈, cyano, nitro, R₇OC₀₋₈ alkyle, R₇SC₀₋₈ alkyle, -NR₇R₈, -NR₇COR₅, -COR₇ ou -COOR₇), -COR₈ or -COOR₈;

R7 représente un groupe hydrogène, alkyle en C₁₋₈ ou benzyle;

R8 représente un groupe alkyle en C₁₋₈ ou haloalkyle en C₁₋₈;

le groupe aryle dans les définitions ci-dessus représente un groupe phényle or naphtyle; et

le groupe hétéroaryle dans les définitions ci-dessus représente un groupe pyridine, pyrazine, pyrimidine or pyridazine, qui peuvent optionnellement être fusionnés à un cycle benzène,

ladite composition étant en outre caractérisée en ce que ledit agglomérat comprend le(s)dit(s) polymère(s) hydrophile(s) selon une fraction massique allant de 12% à 25%.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit inhibiteur est constitué de Cimicoxib.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit agglomérat comprend ledit inhibiteur selon une fraction massique allant de 1% à 20%.

4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit agglomérat comprend ledit inhibiteur selon une fraction massique allant de 3% à 10%.

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que ledit agglomérat comprend le(s)dit(s) excipient(s) selon une fraction massique allant de 10% à 80%.

10 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit agglomérat comprend le(s)dit(s) excipient(s) selon une fraction massique allant de 30% à 75%.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit ou l'un au moins desdits polymère(s) hydrophile(s) est choisi dans le groupe constitué par les polyvinylpyrrolidones, les polyéthylène glycols ou macrogols, les alcools polyvinyliques, les polymères cellulosiques, les copolymères méthacryliques, l'amidon, les dextrans, la gélatine et les mélanges de plusieurs de ces polymères.

20 8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée en ce que ledit ou l'un au moins desdits polymère(s) hydrophile(s) est choisi dans le groupe constitué par les polyvinylpyrrolidones, les polyéthylène glycols ou macrogols, et les mélanges de ceux-ci.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit ou l'un au moins desdits polyéthylène glycol(s) ou macrogol(s) présente une masse moléculaire moyenne en poids Mw allant de 190 à 9 000 g/mol.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit ou l'un au moins desdits polyéthylène glycol(s) ou macrogol(s) présente une masse moléculaire moyenne en poids Mw allant de 250 à 600 g/mol.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce que lesdits polymères hydrophiles comprennent un mélange dudit polyéthylène glycol ou macrogol et d'une polyvinylpyrrolidone de masse moléculaire moyenne en poids Mw allant de 2 000 à 1 000 000 g/mol.

10

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que ladite polyvinylpyrrolidone présente une masse moléculaire moyenne en poids Mw allant de 20 000 à 55 000 g/mol.

13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que ledit produit de pulvérisation de la solution ou suspension dudit inhibiteur dans le(s)dit(s) polymère(s) comprend en outre au moins un tensioactif amphotère, ionique ou non ionique, la fraction massique dudit ou desdits tensioactif(s) dans ledit agglomérat allant de 0,1% à 6%.

20

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit tensioactif est le laurylsulfate de sodium.

15. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que le(s)dit(s) excipient(s) comprend ou comprennent en outre des particules inertes hydrosolubles ou hydrodispersibles qui sont choisies dans le groupe constitué par les sucres, les hydrolysats de l'amidon, la cellulose microcristalline, les sorbitols et les mélanges de plusieurs de ces composés.

16. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce que ledit agglomérat comprend en outre au moins un acide qui est mélangé auxdites particules d'excipient(s).

17. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce qu'elle comporte en outre au moins une couche externe recouvrant ledit agglomérat et comprenant des additifs compatibles choisis dans le groupe constitué par des délitants, des charges, des pigments, des agents d'aromatisation, des tensioactifs, des agents humidifiants, des agents lubrifiants et des mélanges de plusieurs de ces additifs.

18. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisée en ce qu'elle est constituée dudit agglomérat de particules solides se présentant sous la forme d'une poudre logée dans un conditionnement primaire, ou bien sous la forme d'un comprimé.

19. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes:

(i) la préparation d'un liquide pulvérisable à base de grains micronisés dudit inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 tel que défini à la revendication 1, qui sont en solution ou en suspension dans le ou les polymères hydrophiles,

(ii) une pulvérisation dans un granulateur dudit liquide sur les particules solides inertes à base d'au moins un excipient prévu compatible avec ledit inhibiteur, pour l'obtention par granulation par voie humide d'un agglomérat de particules comprenant le produit de pulvérisation de la solution ou suspension desdits grains, et

(iii) optionnellement une compression de l'agglomérat de particules obtenu en (ii).

20. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes:

(i) la préparation d'un liquide pulvérisable à base de grains micronisés dudit inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 tel que défini à la revendication 1, qui sont en solution ou en suspension dans le ou les polymères hydrophiles,

(ii) une pulvérisation dans un granulateur dudit liquide sur les particules solides inertes à base d'au moins un excipient prévu compatible avec ledit inhibiteur, pour l'obtention par granulation par voie humide d'un agglomérat de particules comprenant le produit de pulvérisation de la solution ou suspension desdits grains,

(iii) optionnellement une compression de l'agglomérat de particules obtenu en (ii), et

(iv) un recouvrement de l'agglomérat obtenu en (ii) ou en (iii) par au moins une couche externe comprenant des additifs compatibles choisis dans le groupe constitué par des délitants, des charges, des pigments, des agents d'aromatisation, des tensioactifs, des agents humidifiants, des agents lubrifiants et des mélanges de plusieurs de ces additifs.

20 21. Procédé selon la revendication 19 ou 20, caractérisé en ce que ledit granulateur est de type à lit d'air fluidisé.

22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, caractérisé en ce que ledit granulateur a une température d'entrée d'air chaud dans comprise entre 40°C et 75°C.

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 22, caractérisé en ce que la température desdites particules solides dans ledit granulateur est comprise entre 30°C et 50°C.

24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 23, caractérisé en ce que l'étape (i) est mise en œuvre par dissolution complète dudit inhibiteur dans le(s)dit(s) polymère(s).

