



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1010972A6

NUMERO DE DEPOT : 09700554

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 02 Mars 1999

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 27 Juin 1997 à 14H20 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : LUPIN LABORATORIES LTD.
159 C S T Road kalina Santacruz East, Mumbai - 400 098 STATE OF MAHARASHTRA(INDE)

représenté(e)(s) par : GOEGBEUR Erik, BUGNION S.A., Rue de Namur, 43 bte 3 - B
1000 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 6 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTITUBERCULEUSE ET PROCEDE DESTINE A PRODUIRE LADITE COMPOSITION.

INVENTEUR(S) : Rajesh Suresh Kshirsagar, Kisan Barsu Choudhari, Rama Kant Shukla, Kour Chand Jindal: tous Lupin Laboratories Ltd, A-28/1, MIDC, Chikalthana, Aurangabad - 431 210, State of Maharashtra (IN)

PRIORITE(S) 09.10.96 IN INA 499BOM 09.10.96 IN INA 500BOM

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 02 Mars 1999
PAR DELEGATION SPECIALE :

L. WUYTS
CONSEILLER

"Composition pharmaceutique antituberculeuse et procédé destiné à produire ladite composition"

5 La présente invention concerne une composition pharmaceutique antituberculeuse sous la forme d'un comprimé à dosage fixe comprenant quatre médicaments antituberculeux importants à savoir la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol dans un composé à dose fixe et un procédé destiné à produire ladite composition pharmaceutique antituberculeuse.

10 En dépit des traitements disponibles très efficaces contre la tuberculose, cette dernière demeure encore l'une des maladies à haut risque dans le monde et touche les adultes dans leur période la plus active.

15 A l'échelle mondiale, l'incidence de la tuberculose en 1990 atteignait 7,5 millions et l'Inde et la Chine représentaient 44% de l'ensemble des cas. Un accroissement de 58% de l'incidence de la tuberculose dans le monde est prévu entre 1990 et 2005 (Dr. Glenys Bloomfield, Tuberculosis: Trends and opportunities, Scrip Reports 1995).

20 Environ 50% de la population de l'Inde seraient positifs au test tuberculinique. Chaque année, on dénombre plus ou moins quatre cent mille décès et un million de nouveaux cas de tuberculose (TRC Bulletin, Madras, Vol 1(2), April 1994). Bref, la tuberculose demeure le principal problème sanitaire en Inde.

Les raisons de cet accroissement du nombre de cas de tuberculose sont probablement:

- 25 a. l'épidémie croissante de l'infection par le VIH.
b. l'utilisation d'une chimiothérapie aveugle et inappropriée.
c. la résistance à plusieurs médicaments en raison du suivi partiel de la chimiothérapie.
d. une biodisponibilité inadéquate du fait de formes de dosage pharmaceutiques
30 mal formulées.

L'absence d'une thérapie antituberculeuse provient principalement du refus ou du suivi partiel de la thérapie recommandée (Tubercle and Lung Disease, Vol.74, 32-37 (1993)).

5 L'on a découvert que le suivi partiel d'une thérapie constitue une sérieuse menace pour la communauté parce que le patient qui ne suit aucune thérapie transmet les bacilles non résistants du tubercule à d'autres personnes, tandis que celui qui suit partiellement une thérapie développe une résistance à plusieurs médicaments et transmet aux autres les bacilles du tubercule résistants aux médicaments, donnant une
10 forme de maladie pratiquement incurable. Une des approches utilisées pour adhérer à la thérapie comprenait la "Directly Observed Therapy" (DOT) qui exige une surveillance totale (New Engl. J. Med., 330, 1179-1184, April, 1994).

15 D'autres approches destinées à améliorer la thérapie antituberculeuse comprenaient les "Automated Telephone Reminders" pour prendre rendez-vous dans une clinique publique qui traite la tuberculose (Med. Care, 32, 380-389 (4), 1994) et l'utilisation de "Blister Calender Packs" pour le traitement de la tuberculose afin d'augmenter le suivi de la thérapie a été relevée (Lancet 335:473. 1990).

20 Dans le but de contrôler la réapparition de la tuberculose résistante aux médicaments, l'Organisation mondiale de la santé proposa plusieurs lignes directrices destinées à traiter efficacement la tuberculose. L'OMS recommanda notamment la "Short Course Chemotherapy" (SCC) en soulignant sa simplicité et son applicabilité. Ladite thérapie comprenait deux phases. La phase initiale consistait à administrer quotidiennement
25 pendant deux mois quatre médicaments, à savoir la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol et la seconde phase ou phase d'entretien consistait à administrer quotidiennement ou par intermittence deux médicaments à savoir l'isoniazide et la rifampicine. Néanmoins, il a été observé que dans les pays en voie de développement, même avec la chimiothérapie à court terme, le taux de
30 guérison n'atteignait même pas 85%. La raison majeure de ces faibles résultats était

le suivi réduit par le patient du traitement prescrit.

Toutefois, une amélioration importante du suivi de la thérapie a été observée en raison de ces concepts; certains inconvénients inhérents à la thérapie tels que les coûts de surveillance élevés, l'impossibilité de réalisation dans les régions rurales et l'interruption sélective de certaines médications sont associés à ces approches. Dès lors, afin d'améliorer l'acceptation du patient, de minimiser la résistance aux médicaments et de faciliter l'administration, l'OMS, le Center for Disease Control (CDC), l'International Union Against Tuberculosis & Lung Disease (IUATLD) et l'American Thoracic Society ont recommandé l'utilisation d'un composé à dose fixe (Tubercle and Lung Disease 75:180-181 (1994) et Ann. Intern. Med., 122: 951-954 (1995)).

Des composés à dose fixe de rifampicine et d'isoniazide (dose fixe de deux médicaments) ou de pyrazinamide et d'isoniazide (dose fixe de trois médicaments) sont disponibles dans le commerce. Un rapport émanant du S. Afr. Med. J., 86(2), 155-(1996) communiqua l'étude de l'activité bactéricide précoce du composé fixe d'isoniazide, de rifampicine et de pyrazinamide (rifater) chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire.

Dans la United States Pharmacopoeia (USP 23, 1995), on parle de capsules contenant de la rifampicine combinée à de l'isoniazide. Toutefois, l'USP spécifie que la limite maximale de ce que revendique l'étiquette est de 110% pour les capsules contenant uniquement de la rifampicine, tandis que pour la formule composée, la revendication de l'étiquette pour la rifampicine atteint 130%, ce qui indique que certains excédents de stabilité sont utilisés pour la rifampicine.

Cependant, la combinaison à dose fixe de rifampicine à l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol, qui sont des médicaments clefs de la chimiothérapie à court terme de la tuberculose et qui sont compris dans diverses plurithérapies

recommandées par l'OMS et par d'autres (Guidelines for National Programmes, WHO, 1993; New Engl. J. Med., Vol.329, No. 11, 1993; Am. Pharm., NS26:12, Oct.1986; J. Infect. Dis. 159:96-100, Jan 1989; Ann. Int. Med. 117, 257, Aug. 1992, Principles of Therapy of Tuberculosis in the Modern Era, Chapter 60, 751-762) n'a pas été rapportée.

A l'état solide, la rifampicine seule est stable, mais sa stabilité en présence d'humidité et d'autres médicaments antituberculeux est discutable. Ainsi, East Pharma, 33:139-40, 1990 parle de l'instabilité de la rifampicine avec l'isoniazide sous forme de dosage liquide. En outre, la rifampicine peut s'oxyder et l'on sait qu'elle se décompose en présence d'humidité, et, l'hydrochlorure d'éthambutol étant un matériau hautement hygroscopique, il tend à catalyser une telle décomposition. En raison de ces difficultés inhérentes, la fabrication d'une formule pharmaceutique stable des quatre médicaments antituberculeux majeurs sous la forme d'un comprimé à dosage fixe n'a pas encore été effectuée.

Hormis les problèmes discutés ci-dessus relatifs à l'obtention d'une combinaison stable à dosage fixe des quatre médicaments antituberculeux majeurs précités, il s'avéra également très difficile d'obtenir ledit composé à dosage fixe de ces médicaments sous la forme d'un comprimé pour les raisons développées ci-après:

Il existe trois méthodes principales connues pour la production de comprimés, à savoir la granulation humide, la granulation à sec et la compression directe.

La méthode de granulation à sec comprend le tamisage des médicaments et des excipients suivi par la granulation de la poudre obtenue par compression en l'absence de chaleur et de solvant. Il s'agit de la méthode la moins souhaitable (Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol.I, P173, ed. by H.A. Lieberman & L. Lachman, Pub. Mercel Dekkar Inc. (1980).

La méthode de compression directe consiste en un procédé dans lequel les comprimés sont compressés directement à partir des mélanges du médicament et des excipients sans aucun traitement préalable et les inconvénients étant la séparation des composantes du mélange et la formation éventuelle de poussière (The Pharmaceutical Codex, Principle and Practice of Pharmaceutics, P.10, ed. by W. Lund, Pub. the Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain).

La méthode de compression directe fut jugée inadéquate pour la préparation de la composition pharmaceutique de quatre médicaments antituberculeux en raison du faible écoulement du mélange et des doses élevées d'ingrédients actifs donnant lieu à un problème de capsulage (c'est-à-dire que le segment supérieur ou inférieur du comprimé se fissure le long du bord ou est séparé comme une capsule) au cours de la compression du comprimé.

La méthode de granulation humide est un procédé dans lequel les aides au traitement des médicaments et des excipients sont tamisées et les particules obtenues sont collées l'une à l'autre au moyen d'un adhésif afin de développer un produit granuleux présentant de meilleures propriétés d'écoulement et une capacité accrue de cohésion sous pression. En outre, les formules développées par granulation humide présentent une plus faible tendance à la ségrégation.

La méthode de granulation humide est avantageuse par rapport à d'autres méthodes en termes de production à grande échelle et de distribution de particules uniformes et offre un mélange homogène avec des propriétés d'écoulement libre et une meilleure compressibilité. Un autre avantage est qu'elle présente un cycle de séchage destiné à produire une granulation à sec avec un faible taux d'humidité. La faible humidité (1 à 3%) est préférable pour plus de stabilité (loc.cit).

Au vu de ces éléments et de la nécessité d'un volume de production élevé, la granulation humide devient la méthode de choix.

Dès lors, le but principal de la présente invention consiste à développer une composition pharmaceutique antituberculeuse stable sous la forme d'un comprimé à dosage fixe des quatre médicaments antituberculeux majeurs, à savoir la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol comme un composé à dose fixe de ces médicaments.

Un autre objet de la présente invention consiste à développer un procédé de granulation humide pour la préparation d'une composition pharmaceutique antituberculeuse sous la forme d'un comprimé à dosage fixe comprenant quatre médicaments antituberculeux importants à savoir la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol dans un composé à dose fixe.

Un autre objet de la présente invention consiste à développer un procédé de granulation humide pour la préparation d'une composition pharmaceutique antituberculeuse sous la forme d'un comprimé à dosage fixe comprenant les quatre médicaments antituberculeux dans le but de parvenir à un produit physico-chimiquement stable et biodisponible.

Conformément à un autre objet de la présente invention, cette dernière développe une composition pharmaceutique antituberculeuse stable sous la forme d'un comprimé à dosage fixe comprenant les quatre médicaments antituberculeux majeurs à savoir la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol comme un composé à dose fixe des médicaments précités.

Un autre objet de la présente invention consiste à développer une composition pharmaceutique antituberculeuse sous la forme d'un comprimé à dosage fixe comprenant les quatre médicaments antituberculeux importants à savoir la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol dans un composé à dose fixe qui est stable au niveau du stockage, de même qu'à haute température et en cas d'humidité relative élevée.

Un autre objet de la présente invention consiste encore à développer une composition pharmaceutique antituberculeuse sous la forme d'un comprimé à dosage fixe comprenant les quatre médicaments antituberculeux afin de former un produit physico-chimiquement stable et biodisponible.

5

Dès lors, suivant un aspect de la présente invention est développé un procédé destiné à produire une composition pharmaceutique sous la forme d'un comprimé à dosage fixe contenant quatre médicaments antituberculeux la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol consistant à:

10

a) mélanger la rifampicine et l'hydrochlorure d'éthambutol aux excipients, suivi par la granulation humide du mélange obtenu avec un liant pour ainsi obtenir des granulés de ce mélange et soumettre ensuite ces derniers au séchage;

15

b) mélanger l'isoniazide et la pyrazinamide aux excipients, suivi par la granulation humide du mélange obtenu avec un liant pour obtenir des granulés du mélange et ensuite sécher lesdits granulés;

20

c) mélanger les granulés ainsi obtenus au cours des étapes (a) et (b) ci-dessus aux excipients dans le but d'obtenir un mélange lubrifié;

25

d) convertir le mélange lubrifié obtenu en comprimés contenant ledit composé à dosage fixe de rifampicine, d'isoniazide, de pyrazinamide et d'hydrochlorure d'éthambutol;

e) enrober les comprimés obtenus dans l'étape (d) ci-dessus.

Suivant un autre aspect de la présente invention est développé un procédé destiné à produire une composition pharmaceutique sous la forme d'un comprimé à dosage fixe contenant quatre médicaments antituberculeux la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol consistant à:

30

- a) mélanger la rifampicine aux excipients, suivi par la granulation humide du mélange obtenu avec un liant pour ainsi obtenir des granulés du mélange et à ensuite les sécher;
- 5 b) mélanger l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol aux excipients, suivi par la granulation humide du mélange obtenu avec un liant pour obtenir des granulés du mélange et ensuite sécher lesdits granulés mélangés;
- 10 c) mélanger les granulés ainsi obtenus au cours des étapes (a) et (b) ci-dessus aux excipients dans le but d'obtenir un mélange lubrifié;
- d) convertir le mélange lubrifié obtenu en comprimés contenant ledit composé à dosage fixe de rifampicine, d'isoniazide, de pyrazinamide et d'hydrochlorure d'éthambutol;
- 15 e) enrober les comprimés obtenus dans l'étape (d) ci-dessus.

20 Dans le procédé de l'invention décrit ci-dessus, les excipients comprennent un ou des antioxydants, des diluants inertes, des agents de surface et des additifs conventionnels tels que des agents de lubrification et des opacifiants.

25 La présente invention présente donc un procédé de granulation humide pour la préparation d'une composition pharmaceutique sous une forme de dosage en comprimé comprenant quatre médicaments antituberculeux importants, à savoir la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol dans un composé à dose fixe avec des excipients, des liants et des stabilisateurs acceptables du point de vue pharmaceutique.

Les procédés de l'invention développés ci-dessus fournissent dès lors une solution aux problèmes liés à la fabrication d'une forme de dosage stable du comprimé des quatre médicaments antituberculeux majeurs mentionnés ci-avant suivant la technique largement utilisée de la granulation humide pour une telle fabrication.

5

Suivant un autre aspect de la présente invention est développé une composition pharmaceutique antituberculeuse sous la forme d'un comprimé à dosage fixe comprenant:

- 10 i) un mélange granulé de rifampicine et d'hydrochlorure d'éthambutol avec l'enrobage de protection et, ii) un mélange granulé d'isoniazide et de pyrazinamide présentant également un enrobage de protection, ledit dosage du comprimé ayant une concentration homogène de/d':
- 15 a) rifampicine de 75 mg à 300 mg;
b) isoniazide de 75 mg à 150 mg;
c) pyrazinamide de 250 mg à 1000 mg;
d) d'hydrochlorure d'éthambutol de 200 mg à 600 mg; et
e) excipients comprenant le matériau d'enrobage de protection tel que décrit ici
20 avec ou sans autre additif conventionnel.

Suivant encore un autre aspect de la présente invention est développée une composition pharmaceutique antituberculeuse sous la forme d'un comprimé à dosage fixe comprenant:

25

- a) la rifampicine granulée présentant l'enrobage de protection et ii) un mélange granulé d'hydrochlorure d'éthambutol, d'isoniazide et de pyrazinamide portant également l'enrobage de protection, ledit dosage du comprimé présentant une concentration homogène de/d':

30

- 5 a) rifampicine de 75 mg à 300 mg;
b) isoniazide de 75 mg à 150 mg;
c) pyrazinamide de 250 mg à 1000 mg;
d) d'hydrochlorure d'éthambutol de 200 mg à 600 mg; et
e) excipients comprenant le matériau d'enrobage de protection tel que décrit ici
avec ou sans autre additif conventionnel.

10 Dans la composition pharmaceutique antituberculeuse de l'invention décrite ci-dessus, les excipients, outre le matériau d'enrobage de protection, comprennent un ou des liants, des antioxydants, des diluants inertes, des agents de surface, des agents de lubrification et des opacifiants dans une quantité de 200 mg à 716 mg.

15 La composition pharmaceutique antituberculeuse de la présente invention se présente sous la forme d'un comprimé, ce qui contribue à un dosage précis, une distribution rapide et qui encourage largement le suivi de la thérapie par le patient. Le procédé de l'invention présente la formulation et la préparation propres du composé des quatre médicaments antituberculeux majeurs sous une forme de dosage stable, hautement concentrée et commode du comprimé.

20 Les diluants inertes qui peuvent être utilisés dans le procédé et inclus dans la composition pharmaceutique de la présente invention sont le carbonate de calcium, le sulfate de calcium, les dextrates, le phosphate dibasique de calcium, l'huile végétale hydrogénée, la magnésie blanche, l'oxyde de magnésium, le mannitol, la cellulose microcristalline, les polyméthacrylates, la cellulose en poudre, l'amidon gonflant, le
25 sorbitol, l'amidon, le phosphate tricalcique. Toutefois, les diluants préférés sont la cellulose microcristalline et l'amidon.

30 Les agents de surface qui peuvent être utilisés sont des agents de surface anioniques tels que le docusate sodique (dioctylsulfosuccinate de sodium), le sulfate laurique de sodium, ou des agents de surfaces non ioniques tels que le monooléate de glycéryle,

des esters d'acides gras de polyoxyéthylène sorbitane tels que le polysorbate 80, l'alcool polyvinylique. Les agents de surface préférés de la présente invention sont le sulfate laurique de sodium et le docusate sodique.

5 Les antioxydants pouvant être utilisés dans le procédé de l'invention sont l'acide ascorbique, le butylhydroxyanisol, le butylhydroxytoluène, l'acide fumarique, l'acide malique, le propylgallate, l'ascorbate de sodium, le métadisulfite de sodium. L'antioxydant préféré est l'acide ascorbique.

10 Les excipients préférentiellement adéquats pour le procédé de l'invention comprennent l'acide ascorbique, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline, le dioxyde de silicium colloïdal, le talc et le sulphate laurique de sodium.

15 Les liants pouvant être utilisés dans le procédé et qui sont compris dans la composition pharmaceutique de l'invention sont des liants pour granulation humide couramment utilisés comprenant l'acacia, l'acide alginique, le carbomère, le sodium de carboxyméthylcellulose, la dextrine, l'éthylcellulose, la gélatine, la gomme de guar, l'huile végétale hydrogénée, la cellulose hydroxyéthylique, la cellulose hydroxypropylique, la méthylcellulose hydroxypropylique, le silicate d'aluminium et
20 de magnésium, la méthylcellulose, le polyméthacrylate, la povidone, l'amidon pré-gélatinisé, l'alginate de sodium, l'amidon, la zéine. Le liant préféré pour les granulés de rifampicine est l'empois et d'autre part la gélatine.

25 Le liant utilisé comprend préférentiellement de l'empois, de la crospovidone, de la solution gélatineuse et des quantités de l'ordre de 45,23g à 120,94g d'empois, 124,38g à 221,73g de crospovidone et 33,03 g à 60,47g de solution gélatineuse dans la composition pharmaceutique de l'invention.

30 Les additifs conventionnels qui peuvent être utilisés comprennent les agents d'enrobage, les colorants et similaires.

Les agents d'enrobage pouvant être utilisés sont le sodium de carboxyméthylcellulose, la cire de carnauba, le phtalate d'acétate de cellulose, l'alcool hexadécylique, le sucre, l'éthylcellulose, la gélatine, la cellulose hydroxyéthylique, la cellulose hydroxypropylique, la méthylcellulose hydroxypropylique, la méthylcellulose, le polyméthacrylate, la zéine, la gomme laque, l'alcool polyvinylique, la cire microcristalline et le Tabcoat TC-MB. Les agents d'enrobage préférés sont le Tabcoat TC-MB, la méthylcellulose hydroxypropylique, l'éthylcellulose. Le Tabcoat TC-MB est l'agent d'enrobage préféré étant donné qu'il offre une meilleure protection contre l'humidité. La composition de l'enrobage peut contenir des plastifiants tels que le benzoate de benzyle, le chlorobutanol, le sébacate de dibutyle, la glycérine, les huiles minérales et végétales, les alcools de lanoline, les polyéthylène-glycols, le propylène-glycol, le sorbitol, la triacétine, le citrate de triéthyle, des opacifiants tels que le blanc de titane, le talc, le dioxyde de silicium colloïdal et d'autres ingrédients comme des colorants. Les ingrédients préférés pour la composition de l'enrobage sont l'huile de ricin, le talc, le dioxyde de silicium colloïdal et le blanc de titane autres que les agents d'enrobage. L'oxyde ferrique est le colorant préféré.

La stabilité de la rifampicine en combinaison avec d'autres médicaments antituberculeux obtenus sous la forme de dosage en comprimé par le procédé de l'invention et celles obtenues suivant la méthode de granulation et de production de comprimés autre que celle de l'invention furent évaluées à haute température (60 °C) et humidité relative élevée (40 °C/75%) en exposant les granulés dans une boîte de Pétri pendant 24 heures; les résultats sont présentés dans le tableau 1 ci-après.

TABLEAU 1

N° sr.	Expérience	Observation	couleur du granulé	% rifampicine	stabilité
1.	la rifampicine et l'isoniazide sont mélangés et granulés avec l'empois	initiale	rouge noir	83,10	inacceptable
		24hrs/HT	idem	82,46	
		24hrs/HRH	idem	79,55	
2.	la rifampicine et l'hydrochlorure d'éthambutol sont mélangés et granulés avec l'empois	initiale	rouge brique	-	acceptable
		24hrs/HT	idem	107,11	
		24hrs/HRH	idem	109,84	
3.	la rifampicine, l'isoniazide et l'hydrochlorure d'éthambutol sont mélangés et granulés avec l'empois	initiale	rouge foncé	90,53	acceptable
		24hrs/HT	idem	92,36	
		24hrs/HRH	idem	75,71	
4.	la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol sont mélangés et granulés	initiale	rouge brique	76,58	inacceptable
		24hrs/HT	rouge foncé	78,77	
		24hrs/HRH	rouge très foncé	51,32	
5.	a. la rifampicine et l'hydrochlorure d'éthambutol sont mélangés et granulés avec l'empois b. l'isoniazide et la pyrazinamide sont mélangés et granulés avec l'empois a et b sont mélangés	initiale	rouge brique	104,28	acceptable
		24hrs/HT	idem	102,25	
		24hrs/HRH	idem	93,01	
6.	a. la rifampicine est granulée avec l'empois b. l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol sont mélangés et granulés avec l'empois a et b sont mélangés	initiale	rouge brique	99,81	acceptable
		24hrs/HT	idem	95,75	
		24hrs/HRH	idem	94,44	

7.	a. la rifampicine et l'isoniazide sont mélangés et granulés avec l'empois b. la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol sont mélangés et granulés avec l'empois a et b sont mélangés	initiale	rouge brique	92,72	inacceptable
		24hrs/HT	idem	90,82	
		24hrs/HRH	idem	88,36	

hrs: heures

5 HT: haute température (60 °C)

HRH: humidité relative élevée

Les résultats dans le tableau 1 montrent clairement la stabilité et par conséquent l'acceptabilité de la forme de dosage en comprimé du composé des quatre médicaments antituberculeux majeurs précités uniquement en cas d'obtention du médicament sous la forme de dosage en comprimé suivant le procédé de l'invention.

5 Il est également évident, au vu du tableau 1, que les meilleurs résultats suivant le procédé de l'invention sont obtenus lorsque la rifampicine et l'hydrochlorure d'éthambutol sont tout d'abord granulés ensemble et ensuite mélangés aux granulés contenant l'isoniazide et la pyrazinamide. Une telle méthode de fabrication préférée de l'invention est en outre confirmée par ce qui suit:

10

La rifampicine et l'hydrochlorure d'éthambutol sont mélangés dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire avec un diluant inerte tel que la cellulose microcristalline, un antioxydant tel que l'acide ascorbique et un agent de surface tel que le sulfate laurique de sodium; le mélange obtenu est granulé avec 20%
15 d'empois et les granulés obtenus sont séchés jusqu'à ce que le taux d'humidité atteigne 1 à 3 %. L'isoniazide et la pyrazinamide sont mélangés à la cellulose microcristalline et à l'amidon et sont granulés avec la gélatine; les granulés obtenus sont séchés jusqu'à ce que le taux d'humidité soit de 1 à 3%. Les deux types de granulés sont
20 mélangés à la cellulose microcristalline, l'amidon gonflant, la crospovidone et sont lubrifiés avec le dioxyde de silicium colloïdal, le talc et le stéarate de magnésium, formant dès lors une barrière entre la rifampicine et d'autres médicaments antituberculeux en particulier l'isoniazide. Le mélange lubrifié est comprimé à un poids adéquat afin de former des comprimés (en utilisant la machine rotative de compression de comprimés à 16 stations de Cadmach (Inde)) avec 2 à 4 doses
25 journalières de médicaments.

Les comprimés sont enrobés avec l'enrobage de protection contre l'humidité Tabcoat TC-MB avec de l'oxyde ferrique.

30

5 Il s'avéra que le comprimé contenait de la rifampicine, de l'isoniazide, de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol de l'ordre de 90 à 110% de ce que revendique l'étiquette c'est-à-dire qu'aucun excédent ne doit être ajouté, ce qui représente une amélioration importante par rapport à ce qui a été développé auparavant.

Les comprimés enrobés ainsi obtenus comme précité suivant la présente invention furent évalués dans une série de tests, qui sont les suivants:

10 1. **Dureté** :

La dureté du comprimé est supérieure à 4kg/cm^2 .

15 2. **Test de désintégration** :

Le temps de désintégration est inférieur à 30 minutes.

3. **Test de dissolution in vitro** :

20 Lors du test du taux de dissolution in vitro dans 900ml de suc gastrique artificiel sans enzymes au moyen d'un mélangeur brasseur à mouvement planétaire fonctionnant à une vitesse de 50 tours par minute et à 37°C , plus de 75% de la rifampicine, de l'isoniazide, de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol sont dissouts après 30 minutes.

25 4. **Stabilité chimique de la rifampicine, de l'isoniazide, de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol** :

30 La rifampicine est analysée par chromatographie à haute performance en phases inversées (RP-HPLC) en utilisant une colonne de $250 \times 4\text{ mm}$, contenant un matériau

d'enveloppement en octylsilane de 5 μ m et une détection des UV à 254 nm. L'isoniazide et la pyrazinamide sont simultanément analysés en utilisant le même principe, la colonne et la détection, toutefois avec une phase mobile différente. L'éthambutol est extrait avec du chloroforme pour ensuite être évalué par analyse volumétrique non aqueuse avec de l'acide perchlorique.

Le produit fut jugé stable lors du stockage dans des conditions accélérées, à une température variant entre 40 °C et 45 °C et 75% d'humidité relative lors du stockage pendant plus de trois mois dans un emballage d'aluminium.

5. Etude de bioéquivalence :

L'étude de bioéquivalence d'un comprimé enrobé avec composé à dose fixe de quatre médicaments antituberculeux fut comparée à celle d'une forme de dosage à médicament unique contenant la même quantité de médicaments. L'étude fut réalisée sur 12 volontaires masculins en bonne santé âgés de 20 à 40 ans et qui sont restés à jeûn pendant 10 heures. Une prise de sang fut effectuée à intervalle régulier de 24 heures et l'on isola le sérum. Ce dernier fut analysé par HPLC pour la rifampicine, l'isoniazide et la pyrazinamide et par GC-ECD pour l'hydrochlorure d'éthambutol.

La différence entre la concentration en sérum de la rifampicine, de l'isoniazide et de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol pour une formule médicamenteuse unique et pour les produits du composé à dose fixe s'avère statistiquement insignifiante et la biodisponibilité relative du produit à dose fixe est comparable aux formules à médicament unique. Le résumé des paramètres pharmacocinétiques est donné dans le tableau 2 ci-dessous:

TABLEAU 2**DONNEES COMPARATIVES DE BIOEQUIVALENCE**

INGREDIENT	PARAMETRE	DOSE LIBRE	COMPOSE A DOSE FIXE
la rifampicine	Cmax (μ g/ml)	5,247	5,725
	Tmax	1,750	1,875
	AUC (μ g.h/ml)	25,081	27,917
la pyrazinamide	Cmax (μ g/ml)	39,811	41,497
	Tmax	2,042	1,875
	AUC (μ g.h/ml)	507,547	539,715
l'isoniazide	Cmax (μ g/ml)	4,222	4,370
	Tmax	1,583	1,875
	AUC (μ g.h/ml)	25,616	25,730
l'hydrochlorure d'éthambutol	Cmax (μ g/ml)	4,798	4,698
	Tmax	2,625	2,792
	AUC (μ g.h/ml)	26,115	24,771

Cmax: concentration maximale atteinte,

Tmax: temps nécessaire pour atteindre le taux maximal de médicament dans le sang,

AUC: zone inférieure à la courbe (biodisponibilité)

Donc, la présente invention offre un procédé de granulation humide pour la préparation de la composition pharmaceutique comprenant les quatre médicaments antituberculeux importants dans lequel la composition reste intacte pendant une période plus longue et évite aussi l'utilisation d'excédents.

5

La présente invention concerne aussi une composition pharmaceutique comprenant les quatre médicaments antituberculeux importants dans laquelle la composition reste intacte pendant une période plus longue et évite également l'utilisation d'excédents.

10

Les objets de l'invention, ses avantages et son mode d'obtention sont décrits ci-dessous en détails en se référant à des exemples de réalisation non limitatifs.

Exemple 1 :

15

La rifampicine (450g) et l'hydrochlorure d'éthambutol (800g) sont mélangés à la cellulose microcristalline (60g), l'acide ascorbique (9g), le sulfate laurique de sodium (15g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire. Le mélange est granulé avec 60g d'amidon (sous la forme de 20% d'empois) et séché à 55 °C - 65 °C jusqu'à ce que le taux d'humidité atteigne 1 à 3%.

20

L'isoniazide (300g) et la pyrazinamide (1500g) sont mélangés séparément à la cellulose microcristalline (210g), l'amidon (90g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire et le mélange obtenu est ensuite granulé avec 45g de solution gélatineuse (7,5%) et séché à 55 °C-65 °C jusqu'à ce que le taux d'humidité soit de 1 à 3%. Les granulés sont mélangés à la cellulose

25

microcristalline (315g), la crospovidone (165g) pendant 5-15 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire. Du dioxyde de silicium colloïdal (18g), du talc (39g) et du stéarate de magnésium (39g) sont ajoutés au mélange précité et mélangés pendant 5 - 10 minutes. Le mélange lubrifié est comprimé à un poids adéquat afin de former des comprimés avec deux à quatre doses

30

quotidiennes de médicaments.

Etant donné que la composition est sensible à l'humidité, les comprimés sont enrobés d'un enrobage de protection contre l'humidité Tabcoat TC-MB (176,25g) et d'oxyde ferrique (30g). Le Tabcoat TC-MB est une composition d'enrobage prête à l'emploi qui consiste en de la méthylcellulose hydroxypropylique, de l'éthylcellulose, de l'huile de ricin, du talc, du dioxyde de silicium colloïdal et du blanc de titane et présente de bonnes propriétés de protection contre l'humidité.

Les comprimés enrobés sont évalués quant à leur dureté, au test de désintégration, au test de dissolution in vitro, à leur stabilité chimique et à la bioéquivalence.

Tous les paramètres physico-chimiques sont jugés satisfaisants. La dureté du comprimé est supérieure à 4 kg/cm^2 . Le temps de désintégration est inférieur à 30 minutes et plus de 75% de la rifampicine, de l'isoniazide et de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol sont dissouts après 30 minutes lors du test de dissolution in vitro. Les concentrations en rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et hydrochlorure d'éthambutol sont de l'ordre de 90 à 110 % de ce que revendique l'étiquette. Le produit est jugé stable (aucun changement important des paramètres physico-chimiques) lors du stockage dans des conditions accélérées (45°C et $40^\circ\text{C}/75\%$ d'humidité relative) pendant plus de trois mois dans un emballage en aluminium. La différence entre la concentration sérique de la rifampicine, de l'isoniazide, de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol pour des formules à médicament unique et des produits à composés à dose fixe est jugée statistiquement insignifiante et la biodisponibilité relative du produit à dose fixe est comparable aux formules à médicament unique. Les données de bioéquivalence sont présentées dans le tableau 2.

Exemple 2 :

La rifampicine (300g) et l'hydrochlorure d'éthambutol (800g) sont mélangés à la cellulose microcristalline (45,23g), l'acide ascorbique (6,78g), le sulfate laurique de

sodium (11,30g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire. Le mélange est granulé avec 45,23g d'amidon (sous la forme de 20% d'empois) et séché à 55 °C - 65 °C jusqu'à ce que le taux d'humidité atteigne 1 à 3%. L'isoniazide (200g) et la pyrazinamide (1000g) sont mélangés séparément à la cellulose microcristalline (158,30g), l'amidon (67,84g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire et le mélange obtenu est ensuite granulé avec 33,92g de solution gélatineuse (7,5%) et séché à 55 °C-65 °C jusqu'à ce que le taux d'humidité soit de 1 à 3%. Les granulés sont mélangés à la cellulose microcristalline (237,46g), la crospovidone (124,38g) pendant 5-15 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire. Du dioxyde de silicium colloïdal (13,56g), du talc (29,40g) et du stéarate de magnésium (29,40g) sont ajoutés au mélange précité et mélangés pendant 5 - 10 minutes. Le mélange lubrifié est comprimé à un poids adéquat afin de former des comprimés avec deux à quatre doses quotidiennes de médicaments. Etant donné que la composition est sensible à l'humidité, les comprimés sont enrobés d'un enrobage de protection contre l'humidité Tabcoat TC-MB (176,25g) et d'oxyde ferrique (30g).

Les comprimés enrobés sont évalués quant à la dureté, au test de désintégration, la stabilité chimique et la dissolution in vitro.

Tous les paramètres physico-chimiques s'avèrent satisfaisants.

La dureté du comprimé est supérieure à 4 kg/cm². Le temps est inférieur à 30 minutes et plus de 75% de la rifampicine, de l'isoniazide et de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol sont dissouts après 30 minutes lorsqu'ils sont soumis au test de dissolution in vitro. Les concentrations en rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et hydrochlorure d'éthambutol sont de l'ordre de 90 à 110 % de ce que revendique l'étiquette. Le produit est jugé stable (aucun changement important des paramètres physico-chimiques) lors du stockage dans des conditions accélérées (45 °C et 40 °C/75% d'humidité relative) pendant plus de trois mois dans un emballage en

aluminium.

Exemple 3 :

5 La rifampicine (600g) et l'hydrochlorure d'éthambutol (1200g) sont mélangés à la cellulose microcristalline (80,62g), l'acide ascorbique (12,09g), le sulfate laurique de sodium (20,15g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire. Le mélange est granulé avec 80,62g d'amidon (sous la forme
10 1 à 3%. L'isoniazide (300g) et la pyrazinamide (2000g) sont mélangés séparément à la cellulose microcristalline (282,20g), l'amidon (120,94g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire et le mélange obtenu est ensuite granulé avec 60,47g de solution gélatineuse (7,5%) et séché à 55 °C - 65 °C jusqu'à ce que le taux d'humidité atteigne
15 mélangés à la cellulose microcristalline (423,30g), la crospovidone (221,73g) pendant 5-15 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire. Du dioxyde de silicium colloïdal (24,18g), du talc (52,40g) et du stéarate de magnésium (52,40g) sont ajoutés au mélange précité et mélangés pendant 5 - 10 minutes. Le mélange lubrifié est comprimé à un poids adéquat afin de former des comprimés avec
20 deux à quatre doses quotidiennes de médicaments.

Etant donné que la composition est sensible à l'humidité, les comprimés sont enrobés d'un enrobage de protection contre l'humidité Tabcoat TC-MB (176,25g) et d'oxyde ferrique (30g).

25 Les comprimés enrobés sont évalués au niveau de la dureté, du test de désintégration, de la stabilité chimique et de la dissolution in vitro.

Tous les paramètres physico-chimiques s'avèrent satisfaisants. La dureté du comprimé
30 est supérieure à 4 kg/cm². Le temps est inférieur à 30 minutes et plus de 75% de la

rifampicine, de l'isoniazide et de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol sont dissouts après 30 minutes lorsqu'ils sont soumis au test de dissolution in vitro. Les concentrations en rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et hydrochlorure d'éthambutol sont de l'ordre de 90 à 110 % de ce que revendique l'étiquette. Le produit est jugé stable (aucun changement important des paramètres physico-chimiques) lors du stockage dans des conditions accélérées (45 °C et 40 °C/75% d'humidité relative) pendant plus de trois mois dans un emballage en aluminium.

Exemple 4 :

10

15

20

25

30

La rifampicine (450g) est mélangée à la cellulose microcristalline (60g), l'acide ascorbique (9g), le sulfate laurique de sodium (15g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire. Le mélange est granulé avec 60g d'amidon (sous la forme de 20% d'empois) et séché à 55 °C - 65 °C jusqu'à ce que le taux d'humidité atteigne 1 à 3%. L'isoniazide (300g) et la pyrazinamide (1500g) et l'hydrochlorure d'éthambutol (800g) sont mélangés séparément à la cellulose microcristalline (210g), l'amidon (90g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire et le mélange obtenu est ensuite granulé avec 45g de solution gélatineuse (7,5%) et séché à 55 °C-65 °C jusqu'à ce que le taux d'humidité soit de 1 à 3%. Les granulés sont mélangés à la cellulose microcristalline (315g), la crospovidone (165g) pendant 5-15 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire. Du dioxyde de silicium colloïdal (18g), du talc (39g) et du stéarate de magnésium (39g) sont ajoutés au mélange précité et mélangés pendant 5 - 10 minutes. Le mélange lubrifié est comprimé à un poids adéquat afin de former des comprimés avec deux à quatre doses quotidiennes de médicaments. Etant donné que la composition est sensible à l'humidité, les comprimés sont enrobés d'un enrobage de protection contre l'humidité Tabcoat TC-MB (176,25g) et d'oxyde ferrique (30g).

Les comprimés enrobés sont évalués au niveau de la dureté, du test de désintégration, de la stabilité chimique et de la dissolution in vitro.

5 Tous les paramètres physico-chimiques s'avèrent satisfaisants. La dureté du comprimé est supérieure à 4 kg/cm². Le temps est inférieur à 30 minutes et plus de 75% de la rifampicine, de l'isoniazide et de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol sont dissouts après 30 minutes lorsqu'ils sont soumis au test de dissolution in vitro. Les concentrations en rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et hydrochlorure d'éthambutol sont de l'ordre de 90 à 110 % de ce que revendique l'étiquette. Le
10 produit est jugé stable (aucun changement important des paramètres physico-chimiques) lors du stockage dans des conditions accélérées (45 °C et 40 °C/75% d'humidité relative) pendant plus de trois mois dans un emballage en aluminium.

Exemple 5 :

15

La rifampicine (300g) est mélangée à la cellulose microcristalline (45,23g), l'acide ascorbique (6,78g), le sulfate laurique de sodium (11,30g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire. Le mélange est granulé avec 45,23g d'amidon (sous la forme de 20% d'empois) et séché à 55 °C -
20 65 °C jusqu'à ce que le taux d'humidité atteigne 1 à 3%. L'isoniazide (200g), la pyrazinamide (1000g) et l'hydrochlorure d'éthambutol (800g) sont mélangés séparément à la cellulose microcristalline (158,30g), l'amidon (67,84g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire et le mélange obtenu est ensuite granulé avec 33,92g de solution gélatineuse (7,5%) et
25 séché à 55 °C -65 °C jusqu'à ce que le taux d'humidité soit de 1 à 3%. Les granulés sont mélangés à la cellulose microcristalline (237,46g), la crospovidone (124,38g) pendant 5-15 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire adéquat. Du dioxyde de silicium colloïdal (13,56g), du talc (29,40g) et du stéarate de magnésium (29,40g) sont ajoutés au mélange précité et mélangés pendant
30 5-10 minutes. Le mélange lubrifié est comprimé à un poids adéquat afin de former

des comprimés avec deux à quatre doses quotidiennes de médicaments. Etant donné que la composition est sensible à l'humidité, les comprimés sont enrobés d'un enrobage de protection contre l'humidité Tabcoat TC-MB (176,25g) et d'oxyde ferrique (30g).

5

Les comprimés enrobés sont évalués au niveau de la dureté, du test de désintégration, de la stabilité chimique et de la dissolution in vitro.

10

Tous les paramètres physico-chimiques s'avèrent satisfaisants. La dureté du comprimé est supérieure à 4 kg/cm². Le temps est inférieur à 30 minutes et plus de 75% de la rifampicine, de l'isoniazide et de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol sont dissouts après 30 minutes lorsqu'ils sont soumis au test de dissolution in vitro. Les concentrations en rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et hydrochlorure d'éthambutol sont de l'ordre de 90 à 110 % de ce que revendique l'étiquette. Le produit est jugé stable (aucun changement important des paramètres physico-chimiques) lors du stockage dans des conditions accélérées (45 °C et 40 °C/75% d'humidité relative) pendant plus de trois mois dans un emballage en aluminium.

15

Exemple 6 :

20

La rifampicine (600g) est mélangée à la cellulose microcristalline (80,62g), l'acide ascorbique (12,09g), le sulfate laurique de sodium (20,15g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire. Le mélange est granulé avec 80,62g d'amidon (sous la forme de 20% d'empois) et séché à 55 °C - 65 °C jusqu'à ce que le taux d'humidité atteigne 1 à 3%. L'isoniazide (300g), la pyrazinamide (2000g) et l'hydrochlorure d'éthambutol (1200g) sont mélangés séparément à la cellulose microcristalline (282,20g), l'amidon (120,94g) pendant 15-30 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire et le mélange obtenu est ensuite granulé avec 60,47g de solution gélatineuse (7,5%) et séché à 55 °C - 65 °C jusqu'à ce que le taux d'humidité soit de 1 à 3%. Les granulés

25

30

sont mélangés à la cellulose microcristalline (423,30g), la crospovidone (221,73g) pendant 5-15 minutes dans un mélangeur brasseur ou mélangeur à mouvement planétaire. Du dioxyde de silicium colloidal (24,18g), du talc (52,40g) et du stéarate de magnésium (52,40g) sont ajoutés au mélange précité et mélangés pendant 5-10 minutes. Le mélange lubrifié est comprimé à un poids adéquat afin de former des comprimés avec deux à quatre doses quotidiennes de médicaments. Etant donné que la composition est sensible à l'humidité, les comprimés sont enrobés d'un enrobage de protection contre l'humidité Tabcoat TC-MB (176,25g) et d'oxyde ferrique (30g).

Les comprimés enrobés sont évalués au niveau de la dureté, du test de désintégration, de la stabilité chimique et de la dissolution in vitro.

Tous les paramètres physico-chimiques s'avèrent satisfaisants. La dureté du comprimé est supérieure à 4 kg/cm^2 . Le temps est inférieur à 30 minutes et plus de 75% de la rifampicine, de l'isoniazide et de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol sont dissouts après 30 minutes lorsqu'ils sont soumis au test de dissolution in vitro. Les concentrations en rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et hydrochlorure d'éthambutol sont de l'ordre de 90 à 110 % de ce que revendique l'étiquette. Le produit est jugé stable (aucun changement important des paramètres physico-chimiques) lors du stockage dans des conditions accélérées (45°C et $40^\circ\text{C}/75\%$ d'humidité relative) pendant plus de trois mois dans un emballage en aluminium.

Exemple 7 :

On suit la même procédure que dans l'exemple 1 excepté que la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol sont granulés séparément. Les comprimés enrobés sont jugés satisfaisants en tous points. La dureté du comprimé est supérieure à 4 kg/cm^2 . Le temps de désintégration est inférieur à 30 minutes et plus de 75% de la rifampicine, de l'isoniazide et de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol sont dissouts après 30 minutes lorsqu'ils sont soumis au

test de dissolution in vitro. Les concentrations en rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et hydrochlorure d'éthambutol sont de l'ordre de 90 à 110 % de ce que revendique l'étiquette. Le produit est jugé stable (aucun changement important des paramètres physico-chimiques) lors du stockage dans des conditions accélérées (45 °C et 40 °C/75% d'humidité relative) pendant plus de trois mois dans un emballage en aluminium.

Exemple 8 :

On suit la même procédure que dans l'exemple 1 excepté que la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol sont granulés ensemble.

Les comprimés enrobés sont jugés insatisfaisants quant à la stabilité lorsqu'ils sont soumis au test de stabilité chimique.

Exemple 9 :

Une procédure identique à celle de l'exemple 1 est suivie mis à part le fait que la rifampicine est mélangée à l'isoniazide et est granulée; la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol sont granulés ensemble.

Les comprimés enrobés sont jugés insatisfaisants quant à la stabilité lorsqu'ils sont soumis au test de stabilité chimique.

Exemple 10 :

Une procédure identique à celle de l'exemple 1 est suivie à l'exception que tous les médicaments antituberculeux à savoir la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol et les excipients sont mélangés et compactés. Le mélange compacté est lubrifié et compressé. Le mélange est jugé inadéquat pour la

compression sur une machine rotative de compression de comprimés. Le problème de la compression de comprimés (recouvrement) est observé.

Exemple 11 :

5

Une procédure identique à celle de l'exemple 1 est suivie à l'exception que le sulfate laurique de sodium est remplacé par du polysorbate 80.

10

Les comprimés enrobés sont jugés insatisfaisants quant à la stabilité lorsqu'ils sont soumis au test de stabilité chimique.

REVENDICATIONS

1. Procédé destiné à produire une composition pharmaceutique antituberculeuse sous la forme d'un comprimé à dosage fixe contenant quatre médicaments antituberculeux, la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol consistant à:

a) mélanger la rifampicine et l'hydrochlorure d'éthambutol aux excipients, suivi par la granulation humide du mélange obtenu avec un liant pour ainsi obtenir des granulés de ce mélange et soumettre ensuite ces derniers au séchage;

b) mélanger l'isoniazide et la pyrazinamide aux excipients, suivi par la granulation humide du mélange obtenu avec un liant pour obtenir des granulés du mélange et ensuite sécher lesdits granulés;

c) mélanger les granulés ainsi obtenus au cours des étapes (a) et (b) ci-dessus avec les excipients dans le but d'obtenir un mélange lubrifié;

d) convertir le mélange lubrifié obtenu en comprimés contenant ladite combinaison à dosage fixe de rifampicine, d'isoniazide, de pyrazinamide et d'hydrochlorure d'éthambutol;

e) enrober les comprimés obtenus dans l'étape (d) ci-dessus.

2. Procédé destiné à produire une composition pharmaceutique antituberculeuse sous la forme d'un comprimé à dosage fixe contenant quatre médicaments antituberculeux, la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol consistant à:

- a) mélanger la rifampicine aux excipients, suivi par la granulation humide du mélange obtenu avec un liant pour obtenir des granulés du mélange et à soumettre ensuite ceux-ci au séchage;
- 5 b) mélanger l'isoniazide, la pyrazinamide et l'hydrochlorure d'éthambutol aux excipients, suivi par la granulation humide du mélange obtenu avec un liant pour obtenir des granulés du mélange et ensuite sécher lesdits granulés mixés;
- 10 c) mélanger les granulés ainsi obtenus au cours des étapes (a) et (b) ci-dessus avec les excipients dans le but d'obtenir un mélange lubrifié;
- d) convertir le mélange lubrifié obtenu en comprimés contenant ledit composé à dosage fixe de rifampicine, d'isoniazide, de pyrazinamide et d'hydrochlorure d'éthambutol;
- 15 e) enrober les comprimés obtenus dans l'étape (d) ci-dessus.

3. Procédé suivant la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que l'enrobage comprend l'enrobage avec une solution d'enrobage contenant des agents d'enrobage et des colorants.

20

4. Procédé suivant la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce que les excipients sont composés d'un ou plusieurs antioxydant(s), diluant(s) inerte(s), agent(s) de surface, agent(s) de lubrification et opacifiant(s).

25

5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le diluant inerte est composé d'un ou plusieurs élément(s) cité(s) ci-après : le carbonate de calcium, le sulfate de calcium, les dextrates, le phosphate dibasique de calcium, l'huile végétale hydrogénée, la magnésie blanche, l'oxyde de magnésium, le mannitol, la cellulose microcristalline, les polyméthacrylates, la cellulose en poudre, l'amidon gonflant, le

30

sorbitol, l'amidon, le phosphate tricalcique et en ce que les diluants préférés sont la cellulose microcristalline et l'amidon.

5 6. Procédé suivant la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que l'agent de surface est composé d'un ou plusieurs agent(s) de surface anionique(s) tel(s) que le docusate sodique, le sulfate laurique de sodium et agent(s) de surface non ionique(s) tel(s) que le monooléate de glycéryle, le polysorbate 80, l'alcool polyvinylique et en ce que les agents de surface préférés sont le sulfate laurique de sodium et le docusate sodique.

10 7. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 4 à 6, caractérisé en ce que l'antioxydant est composé d'un ou plusieurs élément(s) cité(s) ci-après : l'acide ascorbique, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène, l'acide fumarique, le propylgallate, l'ascorbate de sodium, le métadisulfite de sodium et en ce que l'antioxydant préféré est l'acide ascorbique.

15 8. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que ledit liant utilisé dans l'étape (a) afin d'obtenir des granulés de rifampicine et d'hydrochlorure d'éthambutol est l'empois et en ce que le liant utilisé à l'étape (b) afin d'obtenir des granulés d'isoniazide et de pyrazinamide est une solution gélatineuse.

20 9. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le liant utilisé dans l'étape (a) afin d'obtenir des granulés de rifampicine est l'empois et en ce que le liant utilisé dans l'étape (b) afin d'obtenir des granulés d'isoniazide, de pyrazinamide et d'hydrochlorure d'éthambutol est une solution gélatineuse.

25 10. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le liant est composé d'un ou plusieurs élément(s) cité(s) ci-après : l'acacia, l'acide alginique, le carbomère, le sodium de carboxyméthylcellulose, la dextrine, l'éthylcellulose, la gélatine, la gomme de guar, l'huile végétale hydrogénée, la cellulose hydroxyéthylque, la cellulose hydroxypropylique, la méthylcellulose

30

hydroxypropylique, le silicate d'aluminium et de magnésium, la méthylcellulose, le polyméthacrylate, la povidone, l'amidon prégélatinisé, l'alginate de sodium, l'amidon, la zéine.

5 11. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que ladite étape (c) consistant à mélanger les granulés est effectuée dans un mélangeur brasseur.

10 12. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 2 à 10, caractérisé en ce que ladite étape (c) consistant à mélanger les granulés est effectuée dans un mélangeur brasseur.

15 13. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que ledit excipient utilisé est composé d'un ou plusieurs élément(s) cité(s) ci-après : l'acide ascorbique, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline, le dioxyde de silicium colloïdal, le talc et le sulfate laurique de sodium.

20 14. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que ledit liant utilisé est choisi parmi l'empois, la solution gélatineuse et la crospovidone.

25 15. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 3 à 14, caractérisé en ce que l'agent d'enrobage est composé d'un ou plusieurs élément(s) cité(s) ci-après : l'huile de ricin, le talc, le dioxyde de silicium colloïdal, le blanc de titane, le sodium de carboxyméthylcellulose, la cire de carnauba, le phtalate d'acétate de cellulose, l'alcool hexadécylique, le sucre, l'éthylcellulose, la gélatine, la cellulose hydroxyéthylrique, la cellulose hydroxypropylique, la méthylcellulose hydroxypropylique, la méthylcellulose, le polyméthacrylate, la zéine, la gomme laque, l'alcool polyvinylique, la cellulose microcristalline, les plastifiants tels que le benzoate de benzyle, le chlorobutanol, le sébacate de dibutyle, la glycérine, les huiles minérales et végétales, les alcools de lanoline, le polyéthylène-glycol, le propylène-glycol, le sorbitol, la

30

triacétine, le citrate de triéthyle et les opacifiants.

16. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 7 à 15, caractérisé en ce que l'acide ascorbique utilisé est présent de l'ordre de 5 mg à environ 50 mg par gm de rifampicine.

17. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 3 à 16, caractérisé en ce que ledit colorant utilisé est l'oxyde ferrique.

18. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 17, caractérisé en ce que ladite étape consistant à transformer le mélange lubrifié obtenu en comprimés consiste à soumettre ledit mélange lubrifié obtenu à une compression afin de fabriquer lesdits comprimés.

19. Procédé suivant la revendication 18, caractérisé en ce que l'étape de compression est effectuée dans une machine de production de comprimés, préférentiellement une machine de production de comprimés rotative à 16 stations.

20. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 19, caractérisé en ce que l'étape de séchage des granulés produits aux étapes (a) et (b) comprend le séchage à une température variant entre 55 °C-65 °C.

21. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 20, caractérisé en ce que le séchage des granulés est effectué jusqu'à ce que le taux d'humidité atteigne 1 à 3%.

22. Procédé destiné à produire une composition pharmaceutique dans un dosage en comprimé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que chaque comprimé produit contient de la rifampicine variant entre environ 75 mg et environ 300 mg, de l'isoniazide allant de environ 75 mg à environ 150 mg, de la pyrazinamide allant de plus ou moins 250 mg à environ 1000 mg, de l'hydrochlorure

d'éthambutol de plus ou moins 200 mg à environ 600 mg et les excipients allant de environ 200 mg à environ 716 mg.

23. Composition pharmaceutique antituberculeuse sous une forme de comprimé à dosage fixe comprenant:

i) un mélange granulé de rifampicine et d'hydrochlorure d'éthambutol avec un enrobage de protection et ii) un mélange granulé d'isoniazide et de pyrazinamide également avec un enrobage de protection, ledit dosage du comprimé ayant une concentration homogène de/d':

- a) rifampicine de 75 mg à 300 mg;
- b) isoniazide de 75 mg à 150 mg;
- c) pyrazinamide de 250 mg à 1000 mg;
- d) d'hydrochlorure d'éthambutol de 200 mg à 600 mg, et
- e) excipients comprenant le matériau d'enrobage de protection tel que décrit ci-dessus avec ou sans autre additif conventionnel.

24. Composition pharmaceutique antituberculeuse sous une forme de comprimé à dosage fixe comprenant:

- i) la rifampicine granulée présentant l'enrobage de protection et
- ii) un mélange granulé d'hydrochlorure d'éthambutol, d'isoniazide et de pyrazinamide portant également un enrobage de protection,

ledit dosage du comprimé présentant une concentration homogène de/d':

- a) rifampicine de 75 mg à 300 mg;
- b) isoniazide de 75 mg à 150 mg;
- c) pyrazinamide de 250 mg à 1000 mg;

- d) d'hydrochlorure d'éthambutol de 200 mg à 600 mg; et
- e) excipients comprenant le matériau d'enrobage de protection tel que décrit ci-dessus avec ou sans autre additif conventionnel.

5 25. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant la revendication 23 ou 24, caractérisée en ce que les excipients comprennent un ou des antioxydant(s), diluant(s) inerte(s), liant(s) et agent(s) de surface dans une quantité de 200 mg à 716 mg.

10 26. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant la revendication 25, caractérisée en ce que ledit diluant inerte est composé d'un ou plusieurs élément(s) cité(s) ci-après : le carbonate de calcium, le sulfate de calcium, les dextrates, le phosphate dibasique de calcium, l'huile végétale hydrogénée, la magnésie blanche, l'oxyde de magnésium, le mannitol, la cellulose microcristalline, les polyméthacrylates, la cellulose en poudre, l'amidon gonflant, le sorbitol, l'amidon, le
15 phosphate tricalcique et en ce que les diluants préférés sont la cellulose microcristalline et l'amidon.

20 27. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant la revendication 25 ou 26, caractérisée en ce que l'agent de surface est composé d'un ou plusieurs agent(s) de surface anionique(s) tel(s) que le docusate sodique, le sulfate laurique de sodium et agent(s) de surface non ionique(s) tel(s) que le monooléate de glycéryle, le polysorbate 80, l'alcool polyvinylique et en ce que les agents de surface préférés sont le sulfate laurique de sodium et le docusate sodique.

25 28. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant l'une ou l'autre des revendications 25 à 27, caractérisée en ce que l'antioxydant est composé d'un ou plusieurs élément(s) cité(s) ci-après : l'acide ascorbique, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène, l'acide fumarique, le propylgallate, l'ascorbate de sodium, le métadisulfite de sodium et en ce que l'antioxydant préféré est l'acide ascorbique.

30

29. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant l'une ou l'autre des revendications 25 à 28, caractérisée en ce que le liant est composé d'un ou plusieurs élément(s) cité(s) ci-après : l'acacia, l'acide alginique, le carbomère, le sodium de carboxyméthylcellulose, la dextrine, l'éthylcellulose, la gélatine, la gomme de guar, l'huile végétale hydrogénée, la cellulose hydroxyéthylique, la cellulose hydroxypropylique, la méthylcellulose hydroxypropylique, le silicate d'aluminium et de magnésium, la méthylcellulose, le polyméthacrylate, la povidone, l'amidon gonflant, l'alginate de sodium, l'amidon, la zéine.
30. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant l'une ou l'autre des revendications 23 à 29, caractérisée en ce que les additifs conventionnels comprennent un ou plusieurs agents d'enrobage et colorants.
31. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant la revendication 30, caractérisée en ce que l'agent d'enrobage est composé d'un ou plusieurs élément(s) cité(s) ci-après : l'huile de ricin, le talc, le dioxyde de silicium colloïdal, le blanc de titane, le sodium de carboxyméthylcellulose, la cire de carnauba, le phtalate d'acétate de cellulose, l'alcool hexadécylique, le sucre, l'éthylcellulose, la gélatine, la cellulose hydroxyéthylique, la cellulose hydroxypropylique, la méthylcellulose hydroxypropylique, la méthylcellulose, le polyméthacrylate, la zéine, la gomme laque, l'alcool polyvinylique, la cellulose microcristalline, les plastifiants tels que le benzoate de benzyle, le chlorobutanol, le sébacate de dibutyle, la glycérine, les huiles minérales et végétales, les alcools de lanoline, le polyéthylène-glycol, le propylène-glycol, le sorbitol, la triacétine et les opacifiants.
32. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant l'une ou l'autre des revendications 25 à 31, caractérisée en ce que l'antioxydant comprend de l'acide ascorbique dans une quantité de 0,02 à 0,1 mg par gm de rifampicine.

33. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant la revendication 31 ou 32, caractérisée en ce que le colorant comprend de l'oxyde ferrique.

34. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant l'une ou l'autre des revendications 23 à 33, caractérisée en ce que les excipients sont composés d'un ou plusieurs élément(s) cité(s) ci-après : 6,78g à 12,09g d'acide ascorbique, 29,40g à 52,40g de stéarate de magnésium, 45,23g à 423,20g de cellulose microcristalline, 13,56g à 58g de dioxyde colloïdal, 29,40g à 52,40g de talc, 11,30g à 20,15g de sulfate laurique de sodium.

35. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant l'une ou l'autre des revendications 25 à 34, caractérisée en ce que le liant est composé d'un ou plusieurs élément(s) cité(s) ci-après : 45,23g à 120,94g d'empois, 124,38g à 221,73g de crospovidone et de 33,03g à 60,47g de solution gélatineuse.

36. Composition pharmaceutique antituberculeuse suivant l'une ou l'autre des revendications 30 à 35, caractérisée en ce que les agents d'enrobage comprennent l'enrobage de protection contre l'humidité Tabcoat TC-MB et de l'oxyde ferrique.

37. Procédé destiné à produire la composition pharmaceutique sous une forme de dosage en comprimé contenant un composé à dose fixe de rifampicine, d'isoniazide, de pyrazinamide et d'hydrochlorure d'éthambutol qui démontre une stabilité et une bioéquivalence excellentes principalement comme décrit ci-dessus et illustré en se référant aux exemples.

38. Composition pharmaceutique antituberculeuse sous une forme de dosage en comprimé comprenant de la rifampicine, de l'isoniazide, de la pyrazinamide et de l'hydrochlorure d'éthambutol principalement comme décrit ci-dessus et illustré en se référant aux exemples illustrés.