

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 18042

(54) Nouvelles compositions pharmaceutiques solides, sous forme de doses unitaires, à enrobage entérique à base d'un sel hydrosoluble de la cellulose partiellement estérifiée par un acide dicarboxylique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.⁸). A 61 K 47/00, 9/00; C 07 D 407/12.

(22) Date de dépôt..... 18 août 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 16 août 1979, n° 7928604 et 3 septembre 1979, n° 7930421.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 8 du 20-2-1981.

(71) Déposant : Société dite : SANDOZ SA, société par actions, résidant en Suisse.

(72) Invention de : John Stafford.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Laboratoires Sandoz SARL,
14, bd Richelieu, B.P. 313, 92506 Rueil-Malmaison Cedex.

La présente invention a pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques solides, à enrobage entérique, sous forme de doses unitaires, par exemple des comprimés, des dragées ou des capsules.

5 Les médicaments à enrobage entérique, sous forme de doses unitaires, comprennent chacun une même quantité déterminée de principe actif dans le noyau enrobé, le noyau du médicament étant un comprimé nu ou une capsule contenant une dose efficace du point de vue thérapeutique
10 d'un principe actif, par exemple, sous la forme d'une poudre ou d'un liquide. L'enrobage reste intact lorsqu'il entre en contact avec les sucs gastriques, empêchant ainsi la libération du principe actif lorsque la composition passe dans l'estomac ; au contraire, il se désagrège suffisamment
15 lorsqu'il entre en contact avec les sucs intestinaux, pour permettre ainsi au principe actif de se dissoudre dans les sucs intestinaux. Dans ce cas, le principe actif agit au niveau des intestins ou est résorbé par les parois du tractus intestinal. Divers essais in vitro permettant de
20 déterminer si un enrobage peut être classifié ou non comme enrobage entérique, ont été publiés dans les pharmacopées de nombreux pays.

Par enrobage entérique on entend, au cours de la présente description, un enrobage qui reste intact
25 (ne se désagrège pas ou ne présente pas de ruptures) lorsqu'il est en contact pendant au moins une heure avec de l'acide chlorhydrique de pH 1,2 à une température comprise entre 36 et 38°, et qui se désagrège en l'espace de 60 minutes lorsqu'on élève le pH à 6,8, par exemple dans
30 une solution tamponnée au dihydrogénophosphate de potassium.

Les dérivés de la cellulose sont des composés connus, universellement acceptés pour l'enrobage des noyaux de médicaments. Les esters partiels de la cellulose,
35 par exemple l'acéto-phtalate de cellulose (désigné dans cette description par CAP) ou le phtalate d'hydroxypropyl-

méthyl-cellulose (désigné ci-après par HPMCP), sont particulièrement appropriés pour l'enrobage entérique. Les procédés d'enrobage utilisés jusqu'à présent pour appliquer ces dérivés de cellulose sur les noyaux de médicaments, ont été effectués à partir de solutions organiques. De tels procédés présentent de nombreux inconvénients. Premièrement, les solvants sont d'une manière générale inflammables, nécessitant ainsi des conditions spéciales pour leur stockage. En deuxième lieu, les solvants peuvent conduire, en présence d'air, à des mélanges explosifs de sorte qu'il est nécessaire de prévoir des systèmes spéciaux de sécurité. Troisièmement, dans le cas de solvants organiques toxiques, il existe des risques de pollution nécessitant ainsi des installations particulières pour l'élimination ou l'épuration des gaz résiduels. En quatrième lieu, il faut contrôler soigneusement la quantité de solvant organique toxique susceptible de rester dans l'enrobage. En cinquième lieu, les solvants organiques sont coûteux. Il a donc été proposé d'employer des systèmes de solvants aqueux-organiques; pour les enrobages non-entériques utilisant des dérivés de la cellulose solubles dans l'eau, on utilise un système purement aqueux à l'échelle industrielle.

Il existe différentes propositions pour éliminer les solutions organiques, également lors de l'enrobage entérique avec des esters partiels de la cellulose. Ainsi, selon le certificat d'auteur de l'Union Soviétique n° 374082 publié en juin 1973 au nom de l'Institut de Recherches sur les Antibiotiques de Léninegrad, on enrobe des comprimés dans un granulater à lit fluidisé par pulvérisation en trois étapes: premièrement au moyen d'une solution aqueuse d'un sel d'ammonium de CAP, deuxièmement au moyen d'une cire hydrophobe telle qu'une huile végétale et, troisièmement, à nouveau au moyen d'une solution aqueuse d'un sel d'ammonium de CAP. Selon ce procédé il est essentiel, pour obtenir un enrobage entérique,

d'appliquer une couche de cire.

Dans l'article paru dans Khimiko Farmatserticheskii Zhurnal, vol 7(8), Août 1973, p. 46-49, Zhitomirskii et coll. indiquent que le procédé par couche fluidisée est plus avantageux que le procédé d'enrobage par dragéification; apparemment ces auteurs ont considéré les enrobages obtenus par granulation en lit fluidisé au moyen de solutions aqueuses du sel d'ammonium de l'acétophtalate de cellulose et de gomme laque en association avec des sous-couches de cires hydrophobes grasses. Le procédé d'enrobage par dragéification présente néanmoins certains avantages par rapport à celui par couche fluidisée, par exemple l'abrasion des comprimés et la perte de produits d'enrobage sont moindres, les volumes d'air pour le séchage sont plus petits ce qui entraîne des économies d'énergie, et le fonctionnement des turbines de dragéification est plus économique.

La demande de brevet allemand n° 2 524 813 publiée en 1976 au nom de Shinetsu décrit un procédé d'enrobage en deux étapes. Au cours de la première étape, les noyaux de médicament sont enrobés par une solution aqueuse d'un sel hydrosoluble d'un ester partiel de la cellulose en couche fluidisée ou dans un dragéificateur. Au cours de la deuxième étape, le noyau enrobé est traité par un acide ce qui permet d'obtenir un enrobage entérique par conversion de l'enrobage à base du sel de l'ester cellulosique en acide insoluble. Cette seconde étape concernant le traitement par l'acide est essentielle; en effet, il est stipulé que tous les noyaux des médicaments, enrobés au cours de la première étape mais qui n'ont pas été soumis ensuite au traitement par l'acide, se désagrègent complètement ou une grande partie de leur teneur est dissoute par les sucs gastriques lorsqu'ils sont soumis aux essais de délitement pour comprimés non enrobés selon les méthodes décrites par la Pharmacopée des Etats-Unis 18ème révision. Cependant, ce traitement par

l'acide est coûteux et difficile à réaliser sur le plan industriel. Ce traitement à l'acide peut également dissoudre le principe actif ou détruire les principes actifs sensibles aux acides.

5 La demande de brevet japonais n° 2918/1977 au nom de Toyama, concerne une étude extensive pour remédier aux inconvénients du procédé de Shinetsu. Cette demande de brevet propose d'employer une solution d'enrobage de HPMCP ou de CAP contenant au moins 5% d'un solvant organique miscible. L'utilisation d'un solvant organique est
10 cependant indésirable. Récemment, Shinetsu (voir par exemple Technical Information H-20 du 21 janvier 1979 et Technical Information H-23 du 20 février 1979) a proposé d'utiliser, pour l'enrobage entérique, une dispersion
15 aqueuse de HPMCP en présence de triacétine.

 Cependant, au cours de l'enrobage, la dispersion doit être continuellement agitée et, même dans ce cas, les tuyères de pulvérisation ont tendance à s'obturer. De plus, le HPMCP doit être présent sous la forme d'une
20 poudre très fine et il est nécessaire d'appliquer une sous-couche, par exemple Pharmacoat 606.

 Il existe donc un réel besoin pour un procédé permettant d'appliquer un enrobage entérique à base d'esters cellulosiques à partir de solutions purement aqueuses,
25 en particulier dans des turbines de dragéification; actuellement il n'y a pas de solution simple, acceptable sur le plan industriel.

 En poursuivant ses recherches, la demanderesse a maintenant trouvé que, en dépit de ce qui a été spécifié
30 dans la demande de brevet allemand n° 2 524 813, il est possible de préparer une composition pharmaceutique solide à enrobage entérique sous forme de doses unitaires, la résistance au suc gastrique de l'enrobage étant essentiellement conférée par une seule composante, à savoir un sel
35 hydrosoluble d'un ester partiel cellulósique d'un acide dicarboxylique, et ceci même lorsque les doses unitaires

sont enrobées par contact étroit dans une cuve de dragéification, pour autant que l'on surveille soigneusement les conditions de pulvérisation afin d'éviter la rupture ou l'abrasion du film d'enrobage. Le traitement
5 à l'acide nécessaire dans le procédé décrit dans la demande de brevet allemand n° 2 524 813 n'est plus nécessaire.

L'invention concerne donc particulièrement une composition pharmaceutique solide à enrobage entérique,
10 sous forme de doses unitaires, caractérisée en ce que la résistance aux sucs gastriques de cet enrobage est essentiellement due à une seule composante qui est un sel hydrosoluble de la cellulose partiellement estérifiée par un acide dicarboxylique.

15 L'invention comprend également un procédé de préparation des nouvelles compositions pharmaceutiques spécifiées ci-dessus, caractérisé en ce qu'on enrobe des noyaux de médicament avec une solution aqueuse d'un sel hydrosoluble de la cellulose partiellement estérifiée par un
20 acide dicarboxylique, la solution aqueuse étant complètement exempte ou ne contenant pas de quantités significatives de solvants organiques, jusqu'à ce que chaque noyau de médicament soit enrobé par un film gastro-résistant.

Il faut souligner que l'enrobage effectué uniquement avec l'ester partiel de la cellulose donne un
25 enrobage entérique; il n'est pas nécessaire d'appliquer un autre enrobage entérique par exemple une matière hydrophobe telle que la cire, la gomme laque ou une huile végétale.

30 Pour effectuer le procédé d'enrobage de l'invention, on peut utiliser un appareil d'enrobage connu (voir J.F. Pickard et coll., Manufacturing Chemist and Aerosol News, Mai 1974, p. 42), par exemple un appareil d'enrobage par fluidisation ou, de préférence, un appareil
35 de dragéification. Si on le désire, on peut employer une turbine de dragéification ventilée ou une turbine de

dragéification modifiée (par exemple un appareil du type Pellegrini équipé d'un soc de ventilation, disponible chez Pellegrini, Italie ou chez Glatt R.F. d'Allemagne). De préférence, la turbine de dragéification est perforée et ouverte latéralement, par exemple comme dans les appareils Accela Cota, Manesty (Angleterre) ou les appareils Hi-Coater, Vector Corporation (USA).

L'appareil d'enrobage peut être équipé de pistolets nébuliseurs. Les pistolets nébuliseurs appropriés sont ceux habituellement utilisés pour les autres systèmes d'enrobage en milieu aqueux, par exemple des pistolets à air comprimé utilisés dans les turbines de dragéification et dont les gicleurs ont un diamètre compris entre environ 0,5 et 1,8 mm.

Le film entérique peut être appliqué selon les méthodes habituellement utilisées pour des esters cellulose analogues, par exemple l'hydroxypropyl-méthyl-cellulose, à partir d'une solution purement aqueuse sur des doses unitaires semblables, dans le même milieu et le même type de machine. Les paramètres du procédé peuvent varier dans de larges limites selon le milieu, la machine, le moment de l'application et dépendent entre autres, de la charge de la turbine, de la vitesse de la turbine, de la présence d'un système de clapets, de la vitesse d'application, de l'alimentation et de l'évacuation de l'air pour le séchage, de la température de l'air de séchage, de l'humidité relative, de la dimension des noyaux, de la viscosité de la solution pulvérisée, du degré de nébulisation, du profil de la nébulisation etc...

Il est très important de contrôler continuellement et avec soin les paramètres du procédé susceptibles d'affecter la qualité de l'enrobage et de conduire par exemple à des cassures; au cours du procédé d'enrobage, ces paramètres doivent être ajustés comme cela est le cas dans les procédés connus, de manière à obtenir des conditions optimales d'enrobage, en particulier éviter que le

procédé ne se déroule sous des conditions trop humides ou trop sèches.

Ainsi, le frottement des noyaux enrobés les uns contre les autres ainsi que le frottement de ces noyaux contre les parois de la turbine, usent l'enrobage sur les parties proéminentes (par exemple les arêtes) et réduisent l'épaisseur du film d'enrobage sur les bords sans toutefois exposer les noyaux. Ce phénomène d'abrasion intervient lorsque le procédé est effectué sous des conditions trop sèches; il peut être supprimé, par exemple par augmentation de la vitesse de nébulisation ou diminution de la différence de température entre l'air d'alimentation et l'air évacué. Lorsque le procédé est effectué sous des conditions trop humides, les noyaux enrobés peuvent coller ensemble (agglomérats) ou contre les parois de la turbine; dans ces cas, l'enrobage comporte des défauts (par exemple des micro-bulles) qui peuvent être évités par exemple par diminution de la vitesse de nébulisation ou augmentation de la différence de la température entre l'air d'alimentation et l'air évacué.

Les défauts dus à un enrobage effectué en milieu trop sec (abrasion) ou sous des conditions trop humides (enrobage collant) ne sont pas toujours visibles à l'oeil nu sur les noyaux de médicaments enrobés. Ces défauts peuvent, néanmoins, être détectés par grossissement ou lorsqu'on met les noyaux en contact avec des sucs gastriques artificiels ou de l'acide chlorhydrique à pH 1,2. On peut également constater de visu la réduction de l'épaisseur du film d'enrobage sur les arêtes des noyaux de médicaments due à l'abrasion, et le soulèvement du film sans qu'il se forme toutefois un trou, sur les faces du noyau du médicament dû à l'adhérence.

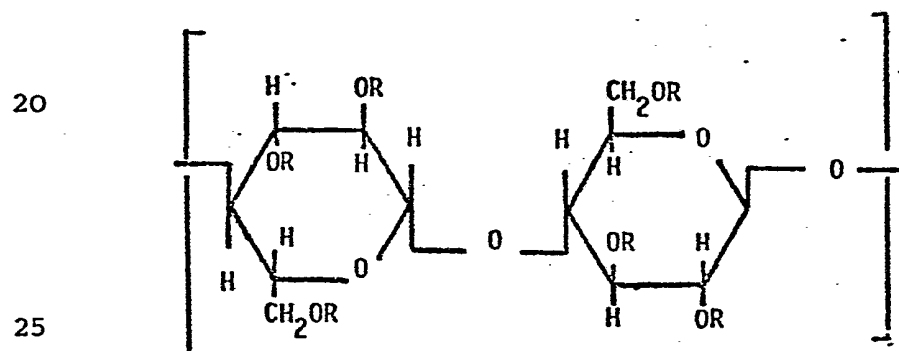
Les esters partiels préférés de la cellulose sont ceux dérivés de l'acide succinique, de l'acide maléique ou, de préférence, de l'acide phtalique. L'ester

cellulosique utilisé pour le procédé de l'invention, peut comporter en outre des groupes monocarboxylates, par exemple un groupe acétyle, ou peut être partiellement éthérifié, par exemple il peut comprendre des groupes méthoxy ou 3-hydroxypropoxy.

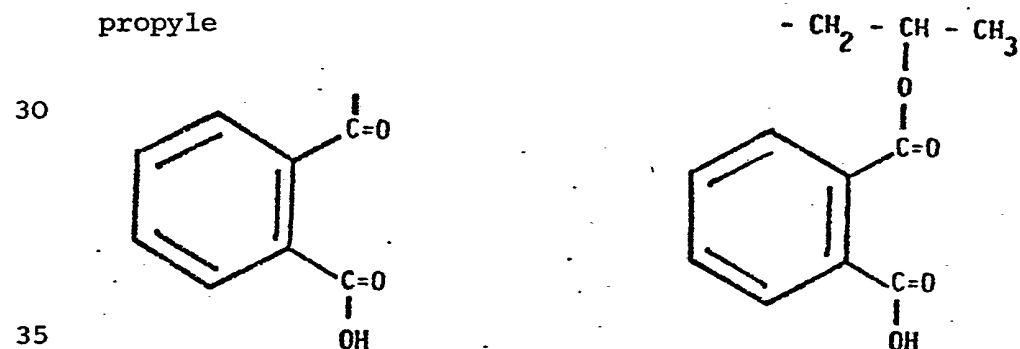
Les esters partiels cellulosiques, appropriés selon l'invention, sont l'acéto-phtalate de cellulose et, plus particulièrement, le phtalate d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose. Comme exemples d'acéto-phtalates, on peut citer les produits HP 50 et HP 55 commercialisés par Shinetsu, Tokyo (Japon) et, comme exemples de phtalates d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose, les produits CAP commercialisés par Eastman Kodak, Rochester, N.Y. (USA).

Le phtalate d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose est caractérisé comme suit:

Formule simplifiée d'une partie dimère du polymère:



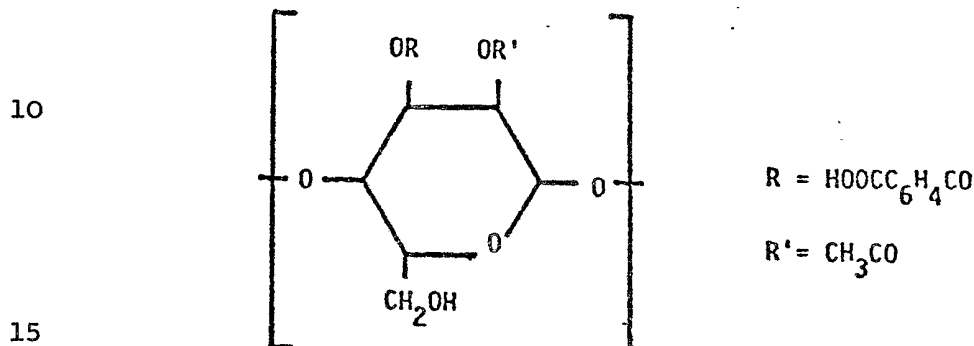
R signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle ou 2-hydroxypropyle



<u>Composition</u>	HP 50	HP 55
Teneur en phtalyle en %	20-27	27-35
Teneur en hydroxypropoxy en %	7-18	6-10
Teneur en méthoxy en %	20-25	18-22

5 L'acéto-phtalate mentionné ci-dessus est caractérisé comme suit:

Formule simplifiée d'une unité monomère du polymère:



Composition

Il s'agit d'un ester partiel mixte de la cellulose comprenant de 30 à 40% de groupes phtalyle, de 17 à 23% de groupes acétyl et au maximum 6% de groupes acide libre calculé sous la forme d'acide phtalique.

Le cas échéant, on peut utiliser un mélange d'ester partiel de la cellulose. Comme mélange approprié, on peut citer celui formé par le phtalate d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose et d'acéto-phtalate de cellulose, par exemple dans un rapport pondéral compris entre 20:1 et 60:1.

Les sels appropriés de ces esters sont par exemple le sel de triéthanolamine, de préférence le sel d'ammonium et, plus particulièrement, le sel de sodium. Les esters peuvent être transformés en leurs sels selon des méthodes connues, par réaction dans l'eau d'un ester partiel de la cellulose avec des quantités appropriées ou équivalentes d'une base jusqu'à la formation d'une solution.

L'enrobage peut par exemple être effectué à

partir d'une solution aqueuse ayant une viscosité comprise entre environ 5 et 240 cps, comme déterminée à 20° au moyen d'un viscosimètre Brookfield. Ceci correspond généralement à une solution de 5 à 20% en poids d'ester

5 partiel de la cellulose.

Outre l'ester partiel de la cellulose, la solution d'enrobage peut, bien entendu, contenir d'autres excipients connus, acceptables du point de vue pharmaceutique, lesquels seront incorporés dans l'enrobage entérique. Ces excipients représentent avantageusement de 0,005 à 10 30%, de préférence de 0,01 à 10% de la solution d'enrobage. Comme exemple de tels excipients, on peut citer des colorants tels que l'amarante soluble dans l'eau et/ou des pigments tels que l'oxyde de fer rouge, l'érythrosine ou 15 le dioxyde de titane, présents dans une proportion comprise par exemple entre environ 0,1 et 1% de l'enrobage. Des agents anti-adhérence ou des agents de charge tels que le talc peuvent également être présents, dans une proportion jusqu'à 25% de l'enrobage entérique. On peut également 20 incorporer un plastifiant, par exemple le phtalate de dioctyle, ou de préférence la triacétine, dans une proportion pouvant atteindre environ 50% de l'enrobage entérique, ou du polyéthylèneglycol dans une proportion jusqu'à environ 5% de l'enrobage entérique. La solution d'enrobage 25 peut également contenir des quantités déterminées de polymères qui influencent la désagrégation de l'enrobage par les sucs gastriques et intestinaux. D'une manière générale, ces derniers sont présents dans une concentration pouvant atteindre 5%, par exemple comprise entre 0,1 30 et 5%, de la solution d'enrobage et 30% de l'enrobage entérique. Les polymères appropriés comprennent les polymères synthétiques solubles dans les acides aqueux, tels que le polyéthylèneglycol, le polypropylèneglycol, la polyvinylpyrrolidone, les polymères semi-synthétiques 35 solubles dans les acides aqueux, par exemple l'hydroxypropyl-cellulose (tel que le produit Klucel LF), l'hydroxypyl-

méthyl-cellulose (Pharmacoat E 15), les polymères synthétiques insolubles dans les acides aqueux tels que le copolymère acétate de vinyle-acide crotonique, les polymères naturels solubles dans les acides aqueux, tels que
5 l'acide alginique et ses sels, et les polymères semi-synthétiques insolubles dans les acides aqueux, par exemple la carboxyméthyl-cellulose.

Les quantités et la forme de chaque excipient ajouté à la solution d'enrobage, par exemple sous forme
10 d'un sel lorsque le sel est soluble et que l'acide ne l'est pas, sont de préférence choisies de manière à obtenir une solution d'enrobage de faible viscosité telle que spécifiée.

Il est entendu que l'enrobage entérique peut
15 être constitué par une couche unique de composition uniforme, ou peut comprendre plusieurs couches de différentes compositions, par exemple plusieurs couches contenant chacune un sel hydrosoluble d'un ester partiel de la cellulose et une couche contenant un pigment.

20 D'une manière générale, un enrobage compris entre 0,045 et 0,65 mg par mm² de dose unitaire solide (d'une épaisseur comprise entre 0,035 et 0,5 mm) confère une bonne résistance au suc gastrique; toutefois, une épaisseur en dehors de ces limites peut également fournir un
25 enrobage satisfaisant.

La résistance de l'enrobage au suc gastrique augmente bien entendu avec l'épaisseur de l'enrobage.

Le procédé de l'invention permet de préparer des noyaux de médicament enrobé qui répondent à des exigences plus rigoureuses en ce qui concerne les enrobages entériques que celles indiquées ci-dessus, par exemple les normes
30 établies par la Pharmacopée Japonaise VIII et la Pharmacopée Europe I.

Ainsi, le procédé de l'invention a permis de
35 préparer des enrobages qui ne présentent pas de ramollissement ou de craquelures visibles après un séjour de deux

heures dans les sucs gastriques. Bien entendu, le principe actif a pu diffuser dans les sucs gastriques, bien que l'enrobage reste intact. D'une manière générale, des essais effectués in vitro ont permis de déterminer que moins
5 de 20% du principe actif ont diffusé en l'espace d'une heure en présence d'acide chlorhydrique de pH 1,2. On a préparé des enrobages qui limitent la diffusion du principe actif en l'espace de deux heures à moins de 10% ou de 5%.

10 Les enrobages obtenus selon le procédé de l'invention sont du moins aussi stables que les enrobages équivalents produits à partir de solvants organiques d'esters partiels de cellulose. Par exemple, on a enrobé des comprimés de propyphénazone à partir de solutions
15 aqueuses de sel de sodium ou de sel d'ammonium de HPMCP et de sel de sodium de CAP et on a stocké ces comprimés enrobés pendant 12 mois à 25°. Dans tous les cas, la quantité de propyphénazone libérée par les comprimés après cette période de stockage, lorsqu'on place ces comprimés
20 dans de l'acide chlorhydrique de pH 1,2 pendant 2 heures, est identique ou inférieure jusqu'à 60% à la quantité diffusée par les comprimés avant le stockage. Les propriétés de l'enrobage sont également maintenues lorsque les comprimés enrobés sont stockés pendant 6 mois à 35°.

25 Le procédé de l'invention peut également convenir à l'enrobage de capsules, par exemple des capsules moulées en une seule pièce; toutefois, il est utilisé de préférence pour l'enrobage de comprimés-noyaux.

La dimension des comprimés-noyaux peut être
30 telle qu'elle permet un enrobage satisfaisant dans les turbines de dragéification utilisées. Ainsi, les comprimés-noyaux appropriés pour un appareil Accela Cota ont un diamètre d'environ 3 mm ou supérieur à 3 mm, ce qui correspond par exemple à des comprimés d'environ 50 mg
35 jusqu'à environ 1000 mg.

Les doses unitaires enrobées selon le procédé

de l'invention peuvent ensuite être séchées selon des méthodes connues, puis conditionnées, par exemple sous forme de plaquettes alvéolaires. Le cas échéant, ces doses unitaires peuvent, avant d'être conditionnées, être
5 enrobées par une couche non entérique qui peut contenir un principe actif. Ainsi, on peut appliquer sur des noyaux de médicaments enrobés une couche externe contenant une substance active qui se libère immédiatement dans l'estomac.

10 Les principes actifs présents dans les noyaux de médicaments et éventuellement dans la couche externe peuvent être une substance active quelconque agissant par exemple au niveau des intestins ou étant résorbée par les parois
15 intestinales. Comme exemples de tels principes actifs, on peut citer les analgésiques, les antibiotiques, les anti-histaminiques, les tranquillisants, les myotonolytiques, les enzymes, les agents cardiotoniques, les agents bloqueurs des récepteurs β et/ou α , les vasoconstricteurs, les hypotenseurs, les vasodilatateurs, les neuroleptiques
20 et les antidépresseurs.

Comme principe actif, on peut utiliser par exemple un alcaloïde de l'ergot de seigle, par exemple l'ergotamine, la dihydroergotamine, la co-dergocrine, ou la bromoergocryptine. Comme autres exemples de principe
25 actif, on peut citer le diclofénac sodique, le pindolol, la phénylpropanolamine ou des préparations d'enzymes sensibles aux acides.

Les noyaux de médicament et les couches externes peuvent contenir les excipients et diluants acceptables
30 du point de vue pharmaceutique, habituellement utilisés pour les doses unitaires.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes indiquées en degrés Celsius. Les
35 abréviations utilisées dans ces exemples ont les significations suivantes:

HPMCP représente le phtalate d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose, commercialisé sous le nom HP 50 et fabriqué par Shinetsu;

5 CAP correspond à l'acéto-phtalate de cellulose fabriqué par Eastman Kodak;

PEG 6000 correspond au polyéthylèneglycol ayant un poids moléculaire d'environ 6000;

PVP correspond à la polyvinylpyrrolidone, vendue sous la marque Kollidon 30, et ayant un poids moléculaire
10 moyen d'environ 28000;

la triacétine est le triacétate de la glycérine; amaranthe est le colorant amaranthe soluble dans l'eau;

Kelacid est un nom commercial de l'acide
15 alginique;

CMC est la carboxyméthyl-cellulose vendue sous le nom Hercules 7LF;

HPC est l'hydroxypropyl-cellulose vendue sous le nom Klucel LF; et

20 HPMC représente l'hydroxypropylméthyl -cellulose connue sous le nom Pharmacoat E 15.

Tous les composés utilisés dans ces exemples ont les caractéristiques décrites dans "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" par
25 H.P. Fiedler, Editio Cantor KG 1971, qui indique également le nom des fournisseurs.

Exemple 1

Solution d'enrobage

30 On fait réagir l'ester de cellulose insoluble dans l'eau avec une base appropriée afin de le rendre soluble dans l'eau. Divers exemples de solutions d'enrobage sont indiqués dans le tableau I ci-dessous; les quantités y sont indiquées en gramme par charge.

Noyaux de médicaments

35 Les noyaux de médicaments (235 mg chacun) ont la composition suivante:

15

	Propyphénazone	24 mg
	Lactose	162,23 mg
	Amidon de maïs	40,07 mg
	Polyvinylpyrrolidone	4,47 mg
5	Stéarate de magnésium	1,79 mg
	Talc	2,44 mg

On granule les composants du comprimé en procédant selon les méthodes connues et on les comprime en noyaux de 9 mm de diamètre ayant des arêtes taillées et des faces supérieures et inférieures légèrement concaves (rayon de courbure: 18 à 20 mm).

Enrobage

On place 10 kg des comprimés-noyaux obtenus ci-dessus dans une turbine rotative perforée de 24 inch (Accela Cota). Les conditions de pulvérisation de la solution d'enrobage sont les suivantes:

Vitesse de rotation de la turbine: 16 rotations par minute
 Quantité d'air d'admission: environ 3.000 m³/h
 Quantité d'air évacué: environ 3.200 m³/h

Température de l'air d'admission: 56-60°
 Température de l'air évacué: 34-40°
 Différence de température entre l'air d'alimentation et l'air évacué: environ 20 à 22°. Pistolet nébuliseur: du type Binks 2610 à deux vitesses

Gicleur n° 63; aiguille n° 363; couvercle n° 63 PB; 10 à 20 ouvertures
 Diamètre du gicleur: 0,7 à 1,8 mm
 Distance entre le gicleur et les noyaux: environ 15 à 30 cm

Pression de pulvérisation: 3 atmosphères
 Solution pompée par une pompe péristaltique à 4 tuyaux à 35-60 rotations par minute. Diamètre du bras de la pompe péristaltique: environ 5 cm
 Diamètre du tuyau de la pompe péristaltique: 4 à 8 mm

Programme de pulvérisation: 60 secondes de pulvérisation: 2 secondes d'intervalle de pulvérisation

Durée totale de l'enrobage: 4,25 à 5,5 heures.

Essai de désagrégation entérique

On traite pendant 2 heures à 37° un groupe de 6 comprimés avec de l'acide chlorhydrique de pH 1,2 et on les observe. Les résultats sont rassemblés dans le tableau I ci-après, le signe + indiquant un enrobage intact et le signe - correspondant à un enrobage non intact.

L'aspect des comprimés est déterminé comme suit:
S = dur
F = ferme

On place ensuite les comprimés dans une solution à 37° de dihydrogéné-phosphate de potassium de pH 6,8 et on note le temps nécessaire pour la dissolution du film d'enrobage. Les résultats concernant la durée maximale ou la durée moyenne en minutes de la désagrégation ainsi que, le cas échéant, les déviations standard, sont indiqués dans le tableau I ci-après.

TABLEAU I

<u>Composante</u>	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>e</u>	<u>f</u>
<u>ester_cellulosique</u>						
HPMCP	1242	1552,5	1242	1552,5	776,3	1552,5
CAP	-	-	24,8	31,1	-	-
<u>Base</u>						
NaOH	79,5	99,4	83,8	104,8	-	-
NH ₄ OH (25%)	-	-	-	-	98,5	197,1
<u>Additifs</u>						
amaranthe	1,24	1,55	1,24	1,55	0,77	1,55
eau	9940	12420	9940	12420	6210	12420
<u>Essai de désagrégation entérique</u>						
Aspect après traitement dans l'acide chlorhydrique	F+	S+	F+	F+	F+	S+
Durée de la désagrégation (pH 6,8)	<20	<20	<20	<20	<20	<20

Exemple 2

On utilise des noyaux de gillazyme (Sandoz, Suisse) pesant 750 mg chacun, de la forme d'un losange oblong et contenant une préparation enzymatique sensible aux acides de 300 mg de
 5 pancréatine (lipase; amylase; protéase), 180 mg d'acide déhydrocholique et 40 mg de diméthylpolysiloxane.

On enrobe 10 kg de ces noyaux dans une machine Accela Cota de 24 inch, en les pulvérisant successivement, sans interruption, avec les trois solutions

10 suivantes:

	I	HPMCP	134,6	g
		NH ₄ OH (25%)	15,1	g
		Erythrosine	0,067	g
		Eau	1076	g
15	II	HPMCP	269,2	g
		NH ₄ OH (25%)	30,015	g
		Erythrosine	0,135	g
		Talc	50	g
		Dioxyde de titane	47,5	g
20		Eau	2152	g
	III	HPMCP	403,8	g
		NH ₄ OH (25%)	45,2	g
		Erythrosine	0,2	g
		Eau	3228	g

25 Il faut surveiller la vitesse de rotation de l'appareil Accela Cota avec soin en raison de la grande taille des comprimés et de la turbine de petite dimension; en effet, il faut éviter que les comprimés soient mélangés par à-coups au lieu d'être mélangés de manière continue,
 30 que les noyaux supérieurs trop peu au contact de la solution ne soient trop secs et que les noyaux inférieurs ne reçoivent trop de solution et ne deviennent trop mouillés. Ce problème (le mélange par à-coups) ne se pose pas lorsqu'on utilise des appareils Accela Cota plus grands. La
 35 vitesse de rotation de la turbine est de 16 à 20 tours par minute pour la solution d'enrobage I et de 9 à 12 tours/

minute pour les solutions d'enrobage II et III. Vitesse de la pompe (tours/minute) = 40 (solution I); 47,5 (solution II); 55 (solution III). La température de l'air d'admission est de 59°. La température de l'air évacué est de 40°. Ouverture du gicleur: 20. La durée totale de l'enrobage est de 140 minutes; les autres conditions de la pulvérisation correspondent pour l'essentiel à celles de l'exemple 1.

On compare la résistance aux sucs gastriques des noyaux de Gillazyme enrobés selon l'invention à celle des préparations de Gillazyme du commerce comportant un enrobage de HPMCP d'une épaisseur comparable appliqué à partir d'une solution organique. L'essai de résistance aux sucs gastriques est effectué selon la méthode décrite par la Pharmacopée US XIX.

Les noyaux enrobés avec les solutions I et II selon le procédé de l'invention restent entièrement intacts ainsi que les préparations du commerce après avoir été au contact de sucs gastriques artificiels pendant 60 minutes. On observe une pénétration de l'acide dans le film de l'enrobage d'environ 0,4 à 0,6 mm; dans la préparation du commerce, la pénétration de l'acide est d'environ 0,2 à 0,3 mm. Après application de la solution III, les noyaux enrobés selon l'invention présentent une pénétration de l'acide comparable à celle de la préparation du commerce. La durée de désagrégation de l'enrobage à pH 5,5 est comparable (8 à 16 minutes) pour les noyaux de Gillazyme préparés selon l'invention et pour les préparations commerciales.

Exemple 3

En procédant comme décrit dans la demande de brevet allemand DOS n° 2 732 335, on prépare des noyaux de pindolol/laurylsulfate de sodium ayant la composition suivante:

35	Pindolol (base)	10 mg
	Laurylsulfate de sodium	5 mg

20

Ethyl cellulose	9 mg
Acétate de polyvinylpyrrolidone	5 mg
Cellulose microcristalline	14 mg
Mannitol	55 mg
5 Talc	1 mg
Stéarate de magnésium	1 mg

On enrobe 10 kg de ces noyaux en procédant comme décrit à l'exemple 1.

Solution d'enrobage

10 HPMCP	807,7 g
NH ₄ OH (25%)	90,5 g
Erythrosine	0,4 g
Eau	6380 g

Conditions de la pulvérisation

15 Vitesse de la turbine	16 tours/minute
Température de l'air d'admission:	59°
Température de l'air évacué:	36-37°
Ouverture du gicleur	20
Vitesse de la pompe péristaltique	72,5 tours/minute
Durée de l'enrobage	104 minutes

20 Les autres conditions sont analogues à celles de l'exemple 1.

Essai de désagréation

On effectue cet essai en traitant les comprimés avec des sucs gastriques artificiels pendant 2 heures, puis avec du dihydrogène-phosphate de potassium.

25 Essai a):

On compare la quantité de pindolol libérée par trois noyaux (A) enrobés chacun selon le procédé de l'invention par une couche de 15 mg à celle libérée par des noyaux (B) enrobés avec du HPMCP à partir d'une solution organique selon la demande de brevet allemand mentionnée plus haut, par une couche de 11 mg.

Les résultats sont les suivants:

Durée (minutes)	Comprimé de l'invention A	Comprimé connu B	Quantité de pindolol libérée en % (- écart-type)
5	1,4 (0.1)	3,2	(0,5)
15	1,4 (0.1)	4,1	(0,9)

30	1,5	(0,1)	6,5	(0,9)
60	1,8	(0,1)	8,2	(1,3)
120	3,2	(0,1)	15,4	(2,8)

5

Changement de pH (traitement KH_2PO_4)

150	24	(0,8)	31,4	(4,4)
180	37,8	(6,4)	39,0	(5,2)
10 200	74,1	(3,2)	72,8	(4,4)

Essai b):

En procédant comme décrit ci-dessus, on enrobe des noyaux avec des films de différentes épaisseurs (C-E).

- 15 On compare ces comprimés à des comprimés préparés selon le procédé décrit dans la demande de brevet allemand citée ci-dessus, avec un enrobage de 11 mg (F) appliqué à partir de solutions organiques; on détermine les quantités de pindolol libérées par les sucs gastriques artificiels pour chaque type de comprimé enrobé.
- 20

Quantité de pindolol libérée à partir du noyau en % (film d'enrobage en mg):

	Durée en minutes	C (5,5 mg)	D (8,25 mg)	E (11 mg)	F (11 mg)
25	5	0,2	0,96	1,1	1,3
	15	0,3	1,1	1,2	1,6
	30	0,8	1,4	1,3	2,9
30	60	4,8	2,8	1,3	6,1
	90	8,8	4,5	1,3	9,0
	120	11,4	6,7	1,4	13,3

Ces essais démontrent que les enrobages préparés selon le procédé de l'invention sont nettement plus résistants aux sucs gastriques que les enrobages préparés à partir de solutions organiques. Le film d'enrobage se désagrège rapidement dans les sucs intestinaux permettant ainsi la libération du principe actif.

Exemple 4

En procédant comme décrit à l'exemple 1, on enrobe des comprimés de propyphénazone avec les solutions suivantes:

Poids en g			
	I	II	III
HPMCP	1552,5	1552,5	---
CAP	---	---	700
NaOH	---	29,82	132
NH ₄ OH (25%)	193	---	---
Amaranthe	1,55	1,55	0,7
Eau jusqu'à	12420	12420	11200

On stocke les comprimés pendant 1 an à 25° puis on les soumet à un essai de désagrégation en les traitant par des sucs gastriques artificiels pendant 2 heures puis par des sucs intestinaux artificiels. On compare la quantité de propyphénazone libérée à celles libérées initialement avant le stockage.

Quantité de propyphénazone libérée en %

Durée en minutes	Valeur initiale	après 1 an	Valeur initiale	après 1 an	Valeur initiale	après 1 an
15	4,2	2,5	4,7	1,7	9,0	8,9
30	5,5	3,3	6,5	1,9	11,7	11,7
60	6,2	4,4	8,2	2,2	17,7	17,7
120	7,2	5,7	10,4	3,2	27,4	25,6
35 changement de pH						
300	90,6	84,7	90,8	97,3	92,3	94,0

Les résultats indiquent que les enrobages préparés selon le procédé de l'invention sont stables; dans les cas d'un enrobage avec HPCMP, les films obtenus deviennent plus résistants aux sucs gastriques dans le temps, mais se désagrègent dans les sucs intestinaux.

Exemple 5

En procédant comme décrit à l'exemple 1, on enrobe des noyaux d'optalidon de 355 mg chacun ayant la composition suivante:

10	Butalbital	50	mg
	propyphénazone	125	mg
	Caféine	25	mg
	Klucel LF	9	mg
	Amidon de maïs	134	mg
15	Acide stéarique	1,0	mg
	Talc	6,0	mg

On enrobe 10 kg de ces noyaux avec les solutions d'enrobage indiquées dans le tableau II suivant (la quantité de chaque composant est indiquée en g). On effectue ensuite l'essai de désagrégation en procédant comme décrit à l'exemple 1.

T A B L E A U II

a)	b)	c)	d)	e)	f)
<u>Ester cellulosique</u>					
HPMCP	1080	1350	1850	1552,5	1250
CAP	---	---	---	1000	---
<u>Base</u>					
NaOH	69,1	86,4	---	99,4	18,8
NH ₄ OH (25%)	---	---	23	---	---
<u>Additifs</u>					
Triacétine	1,08	1,35	1,85	1,55	1
	---	---	---	---	25
Eau	8640	10800	14600	12420	16000
Aspect après un séjour F S S F S					
dans l'acide chlorhydrique	15	15	12-17	12,3-19,8	7,3-8,5
Durée de la désagrégation (pH 6,8)	15	15	12-17	12,3-19,8	<15
					10000

TABEAU II (suite)

Essai de désagrégation entérique

[illegible]

REVENDEICATIONS

1.- Une composition pharmaceutique solide
à enrobage entérique, sous forme de doses unitaires,
caractérisée en ce que la résistance au suc gastrique
5 de cet enrobage est essentiellement due à une seule
composante qui est un sel hydrosoluble de la cellulose
partiellement estérifiée par un acide dicarboxylique.

2.- Une composition selon la revendication 1,
caractérisée en ce que l'ester partiel de la cellulose
10 est l'acéto-phtalate de cellulose.

3.- Une composition selon la revendication 1,
caractérisée en ce que l'ester partiel de la cellulose
est le phtalate d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose.

4.- Une composition selon la revendication 1,
15 caractérisée en ce que l'ester partiel de la cellulose
est un mélange d'acéto-phtalate de cellulose et
de phtalate d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose.

5.- Une composition selon l'une quelconque des
revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le sel
20 hydrosoluble de l'ester partiel de la cellulose
est un sel de sodium.

6.- Une composition selon l'une quelconque
des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le sel
hydrosoluble de l'ester partiel de la cellulose est
25 un sel d'ammonium.

7.- Une composition selon l'une quelconque
des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'épais-
seur du film d'enrobage entérique est comprise entre
0,035 et 0,5 mm.

8.- Une composition selon l'une quelconque
des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que
l'enrobage entérique est formé par une couche unique
à composition uniforme.

9.- Une composition pharmaceutique selon l'une
35 quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en

ce qu'elle se présente sous la forme de comprimés enrobés.

10.- Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle
5 contient, comme principe actif, le pindolol.

11.- Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comporte, sur l'enrobage entérique, une couche externe non-entérique contenant un principe actif.

10 12.- Un procédé de préparation de compositions pharmaceutiques solides à enrobage entérique, sous forme de doses unitaires, caractérisé en ce qu'on enrobe des noyaux de médicaments avec une solution aqueuse d'un sel hydrosoluble de la cellulose partiel-
15 lement estérifiée par un acide dicarboxylique, la solution aqueuse étant complètement exempte ou ne contenant pas de quantités significatives de solvants organiques, jusqu'à ce que chaque noyau de médicament soit enrobé par un film gastro-résistant.

20 13.- Un procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'on enrobe les noyaux de médicaments avec une solution aqueuse d'un sel hydrosoluble d'un ester partiel de la cellulose choisi parmi l'acéto-
25 phtalate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose ou un mélange d'acéto-phtalate de cellulose et de phtalate d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose.

14.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 12 et 13, caractérisé en ce qu'on utilise, comme sel hydrosoluble, un sel de sodium ou
30 un sel d'ammonium.

15.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisé en ce qu'on enrobe les noyaux de médicaments avec une seule couche d'enrobage entérique.

35 16.- Un procédé selon l'une quelconque des

revendications 12 à 15, caractérisé en ce que la solution aqueuse contient de 5 à 20% en poids d'ester partiel de la cellulose.

5 17.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, caractérisé en ce qu'on effectue l'enrobage dans une turbine de dragéification.

18.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 17, caractérisé en ce qu'on enrobe des comprimés-noyaux.

10 19.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 18, caractérisé en ce qu'on enrobe le noyau enrobé par un film gastro-résistant, avec une couche non-entérique contenant un principe actif.

15 20.- Un film gastro-résistant, caractérisé en ce qu'il est obtenu par enrobage à partir d'une solution aqueuse d'un sel hydrosoluble de la cellulose partiellement estérifiée par un acide dicarboxylique, cette solution aqueuse étant complètement exempte ou ne contenant pas de quantités significatives de
20 solvants organiques, jusqu'à ce que chaque noyau de médicament soit enrobé par un film gastro-résistant.