



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/54	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/17261 (43) Date de publication internationale: 30 avril 1998 (30.04.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01889 (22) Date de dépôt international: 21 octobre 1997 (21.10.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/12818 22 octobre 1996 (22.10.96) FR (71) Déposant: LABORATOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Z.I. Saint Arnoult, F-28179 Châteauneuf en Thymerais (FR). (72) Inventeurs: DI COSTANZO, Francis (décédé).COUSIN, Gérard; 4, impasse de la Manée, F-28320 Gallardon (FR). GENDROT, Edouard; 24, rue de Dreux-Garnay, F-28500 Vernouillet (FR). CLEE, Marie-Christine; 3, rue d'Imbermais, F-28500 Treon (FR). (74) Mandataires: KOCH, Gustave etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).	(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: METHOD FOR PREPARING A MULTI-PARTICULATE PHARMACEUTICAL FORM WITH CONTROLLED MULTI-SEQUENTIAL RELEASE		
(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION D'UNE FORME PHARMACEUTIQUE MULTIPARTICULAIRE A LIBERATION CONTROLLEE PLURISEQUENTIELLE		
(57) Abstract <p>The invention concerns a method for preparing a multi-particulate pharmaceutical form with controlled multi-sequential release for ensuring in the patient's organism a sufficient concentration of one or several active principles by one or two administrations in 24 hours. Said method is characterised in that the pharmaceutical form comprising at least two populations of particles different in their coating, is prepared, preferably continuously, inside only one single coating installation from a plurality of similar medicinal spheroids and one or several coating products, the plurality of medicinal spheroids being divided into as many fractions as the populations to be contained in the pharmaceutical form to be prepared. The resulting fractions of medicinal spheroids are successively inserted in the single coating installation to be subjected therein, except optionally the last one, to a coating by means of as many fractions of one or the other of said coating products, the coating of a given fraction of medicinal spheroids being carried out in the presence of the medicinal spheroids of the preceding fraction(s) which have already been subjected to coating. The plurality of medicinal spheroids thus treated constitute a whole which is then worked to constitute the desired pharmaceutical form.</p>		
(57) Abrégé <p>L'invention a pour objet un procédé de préparation d'une forme pharmaceutique multiparticulaire à libération contrôlée pluriséquentielle du genre de celles qui permettent d'assurer dans l'organisme du patient une concentration suffisante en un ou plusieurs principes actifs par une ou deux administrations en 24 heures. Le susdit procédé est caractérisé par le fait que la forme pharmaceutique du genre en question, qui comporte au moins deux populations de particules distinctes par leur enrobage, est préparée, de préférence en continu, à l'intérieur d'une seule et unique installation d'enrobage à partir d'une pluralité de sphéroïdes médicamenteux semblables et d'un ou plusieurs produits d'enrobage, la pluralité de sphéroïdes médicamenteux étant divisée en autant de fractions que de populations devant être comportées par la forme pharmaceutique à préparer, les fractions de sphéroïdes médicamenteux ainsi obtenues étant introduites successivement dans l'unique installation d'enrobage pour y être soumises, sauf éventuellement la dernière, à un traitement d'enrobage à l'aide d'autant de fractions de l'un ou de l'autre des susdits produits d'enrobage, l'enrobage d'une fraction donnée de sphéroïdes médicamenteux étant effectué en présence des sphéroïdes médicamenteux de la ou des fraction(s) précédente(s) qui ont déjà été soumis à un traitement d'enrobage. La pluralité de sphéroïdes médicamenteux ainsi traités constitue un ensemble qui est ensuite mis en forme de façon à constituer la forme pharmaceutique recherchée.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago ⁸
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UNE FORME PHARMACEUTIQUE
MULTIPARTICULAIRE À LIBÉRATION CONTRÔLÉE PLURISÉQUENTIELLE

L'invention a pour objet un procédé de préparation
5 d'une forme pharmaceutique multiparticulaire à libération
contrôlée pluriséquentielle du genre de celles qui
permettent, grâce à seulement une ou deux administrations,
d'assurer dans l'organisme du patient pendant 24 heures
10 une concentration suffisante en un ou plusieurs principes
actifs.

Les formes pharmaceutiques du genre en question
conduisent à l'obtention d'une libération non linéaire *in*
vitro du principe actif qui se traduit *in vivo* par la
15 présence d'un ou de plusieurs pics d'absorption du
principe actif.

Dans ces formes pharmaceutiques, la substance
active est comportée par une pluralité de particules ou
sphéroïdes médicamenteux éventuellement à base de centres
neutres. Lesdites particules ou sphéroïdes médicamenteux
20 appartiennent respectivement à au moins deux populations
ou groupes, chaque population se distinguant par son
enrobage dont les caractéristiques physico-chimiques
impliquent un profil donné de dissolution *in vitro* de la
matière active; il est possible que l'une des populations
25 ne comporte pas d'enrobage; la granulométrie de ces
sphéroïdes médicamenteux est généralement de 0,1 à 1,5 mm.

Les sphéroïdes médicamenteux appartenant aux
différentes populations forment un ensemble remplissant
par exemple des gélules ou des comprimés; ils sont
30 distribués de façon homogène au sein de cet ensemble.

Les formes pharmaceutiques du genre en question
existent depuis une vingtaine d'années; on connaît en
particulier la spécialité commercialisée sous la marque de
fabrique SEGLOR qui est à base de dihydroergotamine et qui
35 a été mise sur le marché français dès 1978. Elles peuvent
être préparées à l'aide de procédés comportant la mise en

oeuvre d'un ensemble d'installations destinées respectivement à la préparation de chacune des populations et au mélange de ces populations une fois préparées.

5 Ces procédés connus entraînent, de par leur complexité, une augmentation du prix de revient des formes pharmaceutiques en question en raison du nombre d'opérations et d'installations mises en oeuvre.

10 La préoccupation permanente de l'industrie pharmaceutique étant d'optimiser le prix de revient des médicaments, la Société Demanderesse s'est donné comme but de mettre au point un procédé simplifié propre à conduire à des formes pharmaceutiques du genre en question dont les qualités intrinsèques sont au moins équivalentes à celles des formes pharmaceutiques qui existent déjà mais qui sont
15 obtenues à un coût unitaire sensiblement inférieur.

Et elle a eu le mérite, au terme de recherches approfondies, de mettre au point un procédé répondant à ce but.

20 Ce procédé est caractérisé par le fait que la forme pharmaceutique du genre en question, qui comporte au moins deux populations de particules distinctes par leur enrobage, est préparée, de préférence en continu, à l'intérieur d'une seule et unique installation d'enrobage à partir d'une pluralité de sphéroïdes médicamenteux
25 semblables et d'un ou plusieurs produits d'enrobage, la pluralité de sphéroïdes médicamenteux étant divisée en autant de fractions que de populations devant être comportées par la forme pharmaceutique à préparer, les fractions de sphéroïdes médicamenteux ainsi obtenues étant
30 introduites successivement dans l'unique installation d'enrobage pour y être soumises, sauf éventuellement la dernière, à un traitement d'enrobage à l'aide d'autant de fractions de l'un ou de l'autre des susdits produits d'enrobage, l'enrobage d'une fraction donnée de sphéroïdes
35 médicamenteux étant effectué en présence des sphéroïdes médicamenteux de la ou des fraction(s) précédente(s) qui

ont déjà été soumis à un traitement d'enrobage, la pluralité de sphéroïdes médicamenteux ainsi traités constituant un ensemble au sein duquel il y a une répartition homogène des sphéroïdes médicamenteux de chaque fraction ou population, les sphéroïdes de chaque fraction, sauf éventuellement l'une d'entre elles, comportant un enrobage qui leur est propre, ladite pluralité de particules étant ensuite mise en forme de façon à constituer la forme pharmaceutique recherchée.

Pour préparer les sphéroïdes médicamenteux, on peut faire comporter une substance active à des centres neutres; à cette fin, on peut avoir recours à l'un ou l'autre des procédés connus suivants:

- application de la substance active sur centre neutre en turbine
- application de la substance active sur centre neutre en lit fluidisé.

Il est également possible de préparer les sphéroïdes médicamenteux sans utilisation de centres neutres, soit par rotogranulation directe de la substance active en lit d'air fluidisé, soit par un procédé d'extrusion-sphéronisation.

L'installation unique d'enrobage des sphéroïdes médicamenteux mise en oeuvre dans le procédé conforme à l'invention fonctionne en continu ou en discontinu suivant le principe du lit fluidisé ou selon le principe de la turbine classique.

Dans le cas des installations fonctionnant suivant le principe du lit fluidisé, celles-ci peuvent être constituées par un dispositif du type de ceux connus dans le métier par l'appellation "fluid bed coater", par exemple celui commercialisé par la Société Glatt sous l'appellation GPCG, celui commercialisé par la Société Hüttlin sous l'appellation "Kugel-Coater" ou celui commercialisé par la Société Freund sous l'appellation "Flow coater".

Dans le cas des installations fonctionnant suivant le principe de la turbine classique, on peut avoir recours aux turbines commercialisées par la Société Mastra.

5 L'invention pourra être encore mieux comprise à l'aide du complément de description qui suit et des exemples non limitatifs et relatifs à des modes de réalisation avantageux.

10 On rappelle que le principe général de la libération des principes actifs à partir d'un sphéroïde médicamenteux enrobé ou non répond à deux grandes catégories de phénomènes:

- l'érosion du polymère d'enrobage avec libération subséquente du principe actif,

15 - la diffusion du principe actif au travers d'une membrane d'enrobage et/ou d'une matrice réticulée.

Les mélanges de sphéroïdes médicamenteux comportant au moins deux populations ou fractions de ces sphéroïdes dont au moins l'une est à libération rapide et dont au moins une autre est à libération lente, sont utilisés de façon classique pour permettre l'administration simultanée grâce à une seule et même forme pharmaceutique d'une dose dite "dose d'attaque" de principe actif (fraction rapide) et d'une dose dite "dose d'entretien" de principe actif (fraction lente).

25 Les formes pharmaceutiques de ce genre permettent la réalisation de protocoles thérapeutiques tels que, dans l'organisme du patient, une concentration minimale thérapeutique en un ou plusieurs principes actifs est maintenue en permanence en ayant recours à seulement deux, voire une administration(s) par jour.

30 Se proposant de préparer une telle forme pharmaceutique, conformément à l'invention on s'y prend comme suit ou de façon équivalente.

On prépare d'abord des sphéroïdes médicamenteux non enrobés.

Pour ce faire, on peut procéder, comme indiqué dans

le brevet U.S. 5.229.135 au nom de la Société Demanderesse, en fixant un principe actif donné, qui est généralement sous la forme d'une poudre de granulométrie inférieure à 100 μm , sur des centres neutres, de préférence sphériques, d'une granulométrie généralement d'environ 0,1 à environ 1,5 mm et, de préférence, de 0,4 à 0,7 mm et constitués avantageusement de saccharose et d'amidon.

De tels centres neutres se trouvent dans le commerce sous l'appellation "non-pareils" et sont fabriqués et commercialisés entre autres par la Société Mendell.

Les centres neutres peuvent être également constitués avantageusement par des cristaux du principe actif lui-même ou par des excipients à usage pharmaceutique tels que le saccharose, le lactose ou encore la cellulose; la granulométrie de ces centres neutres est généralement d'environ 0,05 à environ 0,30 mm et, de préférence, de 0,15 à 0,20 mm.

Pour réaliser la fixation du principe actif sur les centres neutres, on peut déposer sur ceux-ci tout d'abord une pellicule d'une solution liante puis une couche de substance active pulvérulente, les centres neutres ainsi traités étant soumis à une étape de séchage subséquente; il est également possible de fixer le principe actif par application d'une suspension de ce principe actif dans la solution liante. La composition de la suspension relève des connaissances générales de l'homme du métier.

Cette séquence d'opérations est répétée autant de fois qu'il faut pour obtenir la fixation sur chaque centre neutre de la quantité souhaitée de substance active.

Pour terminer la préparation, on recouvre les sphéroïdes médicamenteux obtenus d'une pellicule polymérique et on les saupoudre avec un agent antimottant, par exemple du talc.

On dispose ainsi d'une population homogène de

sphéroïdes médicamenteux comportant une substance active donnée.

C'est à cette population homogène de sphéroïdes médicamenteux qu'on applique le procédé conforme à l'invention.

5

Dans ce but, on divise la susdite population homogène de sphéroïdes médicamenteux, qui constitue un lot, en au moins deux fractions dont les importances respectives sont déterminées en fonction du profil de dissolution in vitro que l'on désire obtenir.

10

De façon préférentielle, on prévoit deux fractions.

15

On sélectionne par ailleurs une ou plusieurs compositions d'enrobage qui sont généralement à base d'une ou plusieurs résines acryliques et/ou méthacryliques en solution dans des solvants du groupe comprenant préférentiellement l'éthanol, l'acétone, l'isopropanol et l'eau à l'état pur ou en mélange ; ces compositions peuvent comprendre des agents plastifiants, lubrifiants et anti-adhérents.

20

L'enrobage est effectué, conformément à l'invention, à l'aide d'une seule et unique installation comportant, d'une part, des moyens propres à mettre les sphéroïdes médicamenteux soit sous forme de lit fluidisé, soit en rotation comme dans une turbine classique et, d'autre part, des moyens de pulvérisation des compositions d'enrobage.

25

L'installation en question peut être constituée par le dispositif connu sous l'expression de métier "fluid bed coater" (dispositif à enrobage en lit fluidisé), par exemple celui commercialisé par la Société GLATT sous la désignation GPCG.

30

Dans un premier temps, on introduit dans cette installation unique l'une des susdites fractions de sphéroïdes médicamenteux; ces derniers sont mis sous forme de lit fluidisé et une première quantité d'une première composition d'enrobage est appliquée par pulvérisation sur

35

les sphéroïdes en lit fluidisé.

Dans un deuxième temps, on introduit dans l'installation, à l'intérieur de laquelle sont maintenus en lit fluidisé les sphéroïdes médicamenteux de la première fraction qui viennent d'être pourvus d'un enrobage, les sphéroïdes médicamenteux d'une deuxième fraction du susdit lot.

Les sphéroïdes de la deuxième fraction sont mis sous forme de lit fluidisé en présence des sphéroïdes déjà enrobés de la première fraction, le lit fluidisé résultant étant composé de sphéroïdes revêtus et de sphéroïdes non encore revêtus.

On applique alors sur le lit fluidisé ainsi constitué une deuxième quantité de la susdite première composition d'enrobage ou une première quantité d'une deuxième composition d'enrobage.

Cette nouvelle quantité de composition d'enrobage est appliquée toujours par pulvérisation sur le lit fluidisé de sphéroïdes déjà enrobés et de sphéroïdes sans enrobage.

On obtient ainsi un lot de sphéroïdes médicamenteux comportant une première population de sphéroïdes revêtus des deux enrobages successifs appliqués lors des première et deuxième opérations d'enrobage et une deuxième population de sphéroïdes revêtus d'un seul enrobage appliqué lors de la deuxième opération d'enrobage.

Dans l'éventualité où, au départ, on a divisé la population initiale de sphéroïdes médicamenteux non enrobés en trois fractions, on introduit alors la troisième fraction dans l'installation à l'intérieur de laquelle sont maintenues sous forme de lit fluidisé les susdites première et seconde populations qui se distinguent l'une de l'autre par leurs enrobages successifs.

Les sphéroïdes de cette troisième fraction non encore enrobés sont donc mis sous forme de lit fluidisé en

présence des sphéroïdes déjà enrobés des susdites première et deuxième populations.

L'ensemble ainsi constitué peut soit être utilisé tel quel pour remplir par exemple des gélules ou des comprimés, soit être soumis à une troisième opération d'enrobage à l'aide d'une troisième fraction de la première composition d'enrobage ou d'une deuxième fraction de la deuxième composition d'enrobage, ou encore d'une première fraction d'une troisième composition d'enrobage.

Quelle que soit la solution adoptée, on dispose alors d'un ensemble homogène de sphéroïdes médicamenteux composé de populations différant les unes des autres par leurs enrobages successifs et douées par conséquent de vitesses propres à chacune d'elles de libération *in vitro* du principe actif, conduisant au profil de dissolution homogène recherché.

La cinétique de la libération de la substance active de l'ensemble ainsi constitué dépend

- de l'importance respective des différentes fractions en lesquelles a été divisé le lot initial de sphéroïdes médicamenteux non enrobés et

- de la nature et des quantités de composition d'enrobage mises en oeuvre à chaque opération dans la mesure où ces quantités proviennent d'une seule et même composition d'enrobage ou de la nature de chaque composition d'enrobage et de la quantité mise en oeuvre de chaque composition dans la mesure où plusieurs compositions d'enrobage différentes les unes des autres sont utilisées.

La détermination de ces paramètres, en vue de l'obtention d'une cinétique de libération *in vitro* donnée de la substance active, relève des connaissances générales de l'homme du métier.

La masse totale de résine entrant dans la constitution de la composition d'enrobage, en d'autres termes la masse totale de mélange polymérique devant être

appliquée à l'ensemble du lot de sphéroïdes médicamenteux, est définie en fonction de la cinétique de libération du principe actif souhaitée; la masse de mélange polymérique apportée par chaque fraction de composition d'enrobage est définie de telle sorte que la somme des masses apportées par les différentes fractions soit égale à la masse totale dont il a été question ci-dessus.

Les exemples qui suivent illustrent la détermination des paramètres en question.

Le fonctionnement de l'installation unique peut être en continu, les charges successives de sphéroïdes médicamenteux non enrobés en alternance avec les opérations d'enrobage étant introduites successivement, par exemple sous dépression.

Il peut également être en discontinu, l'introduction des sphéroïdes non enrobés et des compositions d'enrobage étant réalisée par charges.

EXEMPLE 1

Préparation de sphéroïdes médicamenteux enrobés, constitutifs de la forme pharmaceutique selon l'invention et dont le principe actif est constitué par le chlorhydrate de Diltiazem ou (2S-cis)-3-(acétyloxy)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-1,5-benzothiazépine-4-(5H)-one.

Dans une première étape, on prépare les noyaux contenant le principe actif, autrement dit les sphéroïdes médicamenteux.

Le principe actif est fixé sur des supports ou centres neutres sphériques constitués de saccharose et d'amidon; leur diamètre moyen est compris entre 0,4 et 0,7 mm.

On utilise une turbine conventionnelle et une solution liante contenant, dans de l'éthanol, 20% en poids sec d'un mélange de polymères comprenant, d'une part, une résine acrylique, par exemple celle connue sous la marque de fabrique EUDRAGIT RS et, d'autre part, de la

polyvidone, les deux polymères étant en des proportions pondérales respectives de 75/25.

5 Pour fixer la substance active sur les centres neutres, on pulvérise un volume mesuré de la susdite solution liante sur lesdits centres, puis on apporte par poudrage une quantité définie de principe actif.

10 Le cycle comprenant la pulvérisation de la solution liante et le poudrage du principe actif ainsi qu'une étape de séchage, est répété autant de fois qu'il est nécessaire pour fixer la totalité préalablement définie du principe actif sur les centres neutres sphériques.

Les sphéroïdes médicamenteux ainsi préparés sont mis à sécher à la température ambiante dans la même turbine pendant environ 12 heures.

15 On applique ensuite sur les sphéroïdes séchés, précédemment obtenus, une pellicule polymérique par pulvérisation d'une solution alcoolique de la susdite résine acrylique pouvant être constituée par celle connue sous la marque EUDRAGIT RS (15 à 20% en poids sec); puis
20 on applique par saupoudrage une quantité définie de talc et on sèche.

Ce cycle "pulvérisation-poudrage-séchage" est répété 12 fois dans la même turbine.

25 Les sphéroïdes ainsi obtenus, qui forment un lot d'homogénéité acceptable du point de vue de la teneur en principe actif, sont mis en oeuvre dans le procédé conforme à l'invention.

30 C'est donc dans une deuxième étape qu'est mis en oeuvre ledit procédé en vue de l'enrobage des sphéroïdes médicamenteux contenant le principe actif.

Le lot homogène de sphéroïdes médicamenteux contenant le principe actif, c'est-à-dire du Diltiazem HCl, est divisé en deux fractions dont les importances respectives sont déterminées au préalable en fonction du
35 profil final de dissolution *in vitro* recherché.

Dans le cas de l'exemple, les deux fractions

représentent respectivement 60 et 40% du lot.

La première fraction qui contient 60% de la masse des sphéroïdes médicamenteux, est introduite dans la cuve d'une installation d'enrobage à lit fluidisé, équipée
5 d'une colonne Würster.

De préférence, la valeur absolue de la masse de cette première fraction du susdit lot ne représente pas plus de 40% de la capacité de traitement de l'installation; elle doit par ailleurs être suffisante
10 pour permettre la constitution d'un lit fluidisé.

Sur cette première fraction de noyaux actifs mis en lit fluidisé, on applique par pulvérisation une première partie, c'est-à-dire 44% en masse de la quantité totale d'une composition d'enrobage constituée par un mélange de
15 polymères et d'agents plastifiants, anti-adhérents et lubrifiants.

Cette première partie de la composition d'enrobage est appliquée sous la forme d'une suspension à 15% de matière sèche au sein d'un mélange de solvants
20 "éthanol/acétone (60/40; m/m)"; le mélange de polymères est constitué de résines acryliques, à savoir celles connues sous les marques EUDRAGIT RS et EUDRAGIT RL, en des proportions pondérales de 95/5; les agents plastifiants, anti-adhérents et lubrifiants sont
25 respectivement constitués par du phtalate d'éthyle, de la silice colloïdale de marque AEROSIL R 972 et du talc.

On pulvérise la totalité de cette suspension sur les sphéroïdes de la première fraction.

On introduit ensuite la deuxième fraction de
30 sphéroïdes médicamenteux (40% du lot) dans la cuve de l'installation qui contient déjà, sous forme de lit fluidisé, les sphéroïdes médicamenteux enrobés de la première fraction.

Le lit fluidisé résultant se compose donc de
35 sphéroïdes médicamenteux déjà pourvus d'un enrobage (60% du total) et de sphéroïdes non encore enrobés (40% du

total), les sphéroïdes enrobés et ceux qui ne le sont pas encore étant distribués de manière homogène au sein du lit fluidisé.

5 Sur ce lit fluidisé ainsi constitué, on applique par pulvérisation la deuxième partie, c'est-à-dire les 56% en poids restants de la susdite composition à base de polymères devant être appliquée sur l'ensemble du lot de sphéroïdes.

10 Cette deuxième partie de la composition d'enrobage est appliquée sous la forme d'une seconde suspension à 15% de matière sèche au sein d'un mélange de solvants "éthanol/acétone (60/40; m/m)"; cette fois-ci, le mélange de polymères comprend les deux résines acryliques susmentionnées EUDRAGIT RS et EUDRAGIT RL en des proportions de
15 90/10.

Après pulvérisation de la totalité de cette deuxième partie de la composition d'enrobage, le lot de sphéroïdes médicamenteux est mis à sécher dans l'installation pendant environ 30 minutes à une température de 40°C.

20 Une fois le séchage terminé, on prélève un certain nombre de sphéroïdes du lot et on détermine leur courbe de dissolution.

Pour ce faire, on utilise un appareil de dissolution à palette correspondant à celui désigné sous
25 l'appellation Appareil I de la Pharmacopée US n° XXIII; on utilise de l'eau purifiée comme milieu de dissolution; les conditions d'utilisation de l'appareil sont de 900 ml d'eau purifiée et 50 tours/minute.

30 On détermine sur quatre échantillons toutes les heures de la 1ère à la 12ème et toutes les deux heures de la 12ème à la 24ème:

- la quantité de principe actif libéré (exprimée en % en poids) par rapport à la quantité totale de principe actif comporté par un échantillon donné et

35 - la déviation standard (Sd) des mesures.

Les moyennes (Moy) des résultats obtenus sur les

quatre échantillons et les valeurs de Sd correspondantes sont réunies dans le tableau I ci-après et visualisées par la courbe C₁ montrée à la figure 1. Cette courbe C₁ représente la variation de principe actif libéré en fonction du temps t (exprimé en heures).

De l'examen de cette courbe C₁, il résulte que la cinétique de dissolution du principe actif présente deux séquences successives s'étalant sur 24 heures.

TABLEAU I

t (heures)	1:00	2:00	3:00	4:00	5:00	6:00	7:00	8:00	9:00
Moy (%)	1,27	4,19	12,33	26,18	38,67	41,27	42,11	42,10	42,32
Sd (%)	0,21	0,73	2,03	4,30	4,41	4,78	4,59	5,10	5,45
t (heures)	10:00	11:00	12:00	14:00	16:00	18:00	20:00	22:00	24:00
Moy (%)	42,73	44,03	44,36	47,19	55,38	66,03	81,29	89,48	91,13
Sd (%)	5,03	5,11	5,20	6,56	5,53	4,15	3,55	0,97	0,91

EXEMPLE 2

Préparation de sphéroïdes médicamenteux enrobés, constitutifs de la forme pharmaceutique selon l'invention et dont le principe actif est constitué par le chlorhydrate de Verapamil ou $\alpha[3-[[2-(3,4\text{-diméthoxyphényl})\text{éthyl}]méthylamino]propyl]-3,4\text{-diméthoxy-}\alpha\text{-(1-méthyléthyl)-benzèneacéto-nitrile}$.

Dans une première étape, on prépare les noyaux contenant le principe actif, autrement dit les sphéroïdes médicamenteux.

Le principe actif est fixé sur des supports ou centres neutres sphériques constitués de saccharose et d'amidon de diamètre moyen compris entre 0,4 et 0,7 mm, en ayant recours à l'installation devant servir à l'enrobage subséquent, c'est-à-dire à une installation d'enrobage à lit fluidisé équipée d'une colonne Würster; le principe

actif est amené sur un lit fluidisé de centres neutres, établi à l'intérieur de l'installation, par pulvérisation d'une suspension liante contenant 34% en poids sec d'un mélange constitué de Vérapamil HCl, de polyvidone et de polyéthylèneglycol 400 dans un mélange solvant d'isopropanol et d'éthanol en proportions égales.

A la fin de la pulvérisation de la suspension, les microgranules sont séchés dans l'installation pendant 30 minutes à la température de 40°C.

Dans une deuxième étape, les sphéroïdes médicamenteux ainsi obtenus, qui forment un lot d'homogénéité acceptable du point de vue de la quantité de principe actif, sont mis en oeuvre dans le cadre du procédé conforme à l'invention.

Pour ce faire, le lot homogène de sphéroïdes médicamenteux contenant du Vérapamil HCl est retiré de l'installation et divisé en deux fractions dont les importances respectives sont déterminées au préalable en fonction du profil final de dissolution *in vitro* recherché.

Dans le cas de l'exemple, les deux fractions représentent respectivement 60 et 40% du lot.

La première fraction qui contient 60% de la masse des sphéroïdes médicamenteux, est réintroduite dans la cuve de la même installation d'enrobage à lit fluidisé, équipée d'une colonne Würster.

De préférence, la valeur absolue de la masse de cette première fraction du susdit lot ne représente pas plus de 40% de la capacité de traitement de l'installation; elle doit par ailleurs être suffisante pour permettre la constitution d'un lit fluidisé.

Sur cette première fraction de sphéroïdes médicamenteux mis en lit fluidisé, on applique par pulvérisation une première partie, c'est-à-dire 42% en poids de la quantité totale d'une composition d'enrobage constituée par un mélange de polymères et d'agents plastifiants, anti-adhérents et lubrifiants.

Cette première partie de la composition d'enrobage est appliquée sous la forme d'une suspension à 15% de matière sèche au sein d'un mélange de solvants "éthanol/acétone (60/40; m/m)"; le mélange de polymères est
5 constitué de résines acryliques, à savoir celles connues sous les marques EUDRAGIT RS et EUDRAGIT RL, en des proportions pondérales de 90/10; les agents plastifiants, anti-adhérents et lubrifiants sont respectivement
10 constitués par du phtalate d'éthyle, de la silice de marque AEROSIL R 972 et du talc.

On pulvérise la totalité de cette suspension sur les sphéroïdes de la première fraction.

On introduit ensuite la deuxième fraction de sphéroïdes médicamenteux (40% du lot) dans la cuve de
15 l'installation qui contient déjà, sous forme de lit fluidisé, les sphéroïdes médicamenteux enrobés de la première fraction de la composition d'enrobage.

Le lit fluidisé résultant se compose donc de sphéroïdes médicamenteux déjà pourvus d'un enrobage (60%
20 du total) et de sphéroïdes non encore enrobés (40% du total), les sphéroïdes enrobés et ceux qui ne le sont pas encore étant distribués de manière homogène au sein du lit fluidisé.

Sur ce lit fluidisé ainsi constitué, on applique
25 par pulvérisation la deuxième partie, c'est-à-dire les 58% en poids restants de la susdite composition à base de polymères devant être appliquée sur l'ensemble du lot de sphéroïdes.

Cette deuxième partie de la composition d'enrobage est appliquée sous la forme d'une seconde suspension à 15%
30 de matière sèche au sein d'un mélange de solvants "éthanol/acétone (60/40; m/m)"; cette fois-ci, le mélange de polymères comprend encore les deux résines acryliques susmentionnées EUDRAGIT RS et EUDRAGIT RL en des proportions
35 de 90/10.

Après pulvérisation de la totalité de cette

deuxième partie de la composition d'enrobage, le lot de sphéroïdes médicamenteux est mis à sécher dans l'installation pendant environ 30 minutes à une température de 40°C.

5 Une fois le séchage terminé, on prélève un certain nombre de sphéroïdes du lot et on détermine leur courbe de dissolution.

10 Pour ce faire, on utilise un appareil de dissolution à palette correspondant à celui désigné sous l'appellation Appareil I de la Pharmacopée US n° XXIII; on utilise de l'eau purifiée comme milieu de dissolution; les conditions d'utilisation de l'appareil sont de 900 ml d'eau purifiée et de 100 tours/minute.

15 On détermine sur trois échantillons toutes les heures de la 1ère à la 12ème:

- la quantité de principe actif libéré (exprimée en % en poids) par rapport à la quantité totale de principe actif comporté par un échantillon donné et

- la déviation standard (Sd) des mesures.

20 Les moyennes (Moy) des résultats obtenus sur les trois échantillons et les valeurs de Sd correspondantes sont réunies dans le tableau II ci-après et visualisées par la courbe C₂ montrée à la figure 2. Cette courbe C₂ représente la variation de principe actif libéré (%) en
25 fonction du temps t (exprimé en heures).

De l'examen de cette courbe C₂, il résulte que la cinétique de dissolution du principe actif présente deux séquences successives s'étalant sur 12 heures.

TABLEAU II

t (heures)	1:00	2:00	3:00	4:00	5:00	6:00
Moy (%)	16,87	35,33	43,77	46,27	51,33	62,40
Sd (%)	1,32	3,31	4,51	3,70	4,10	4,84
t (heures)	7:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00
Moy (%)	77,27	88,30	95,57	97,03	97,70	96,97
Sd (%)	2,58	1,91	1,89	1,33	1,00	1,06

5

REVENDEICATIONS

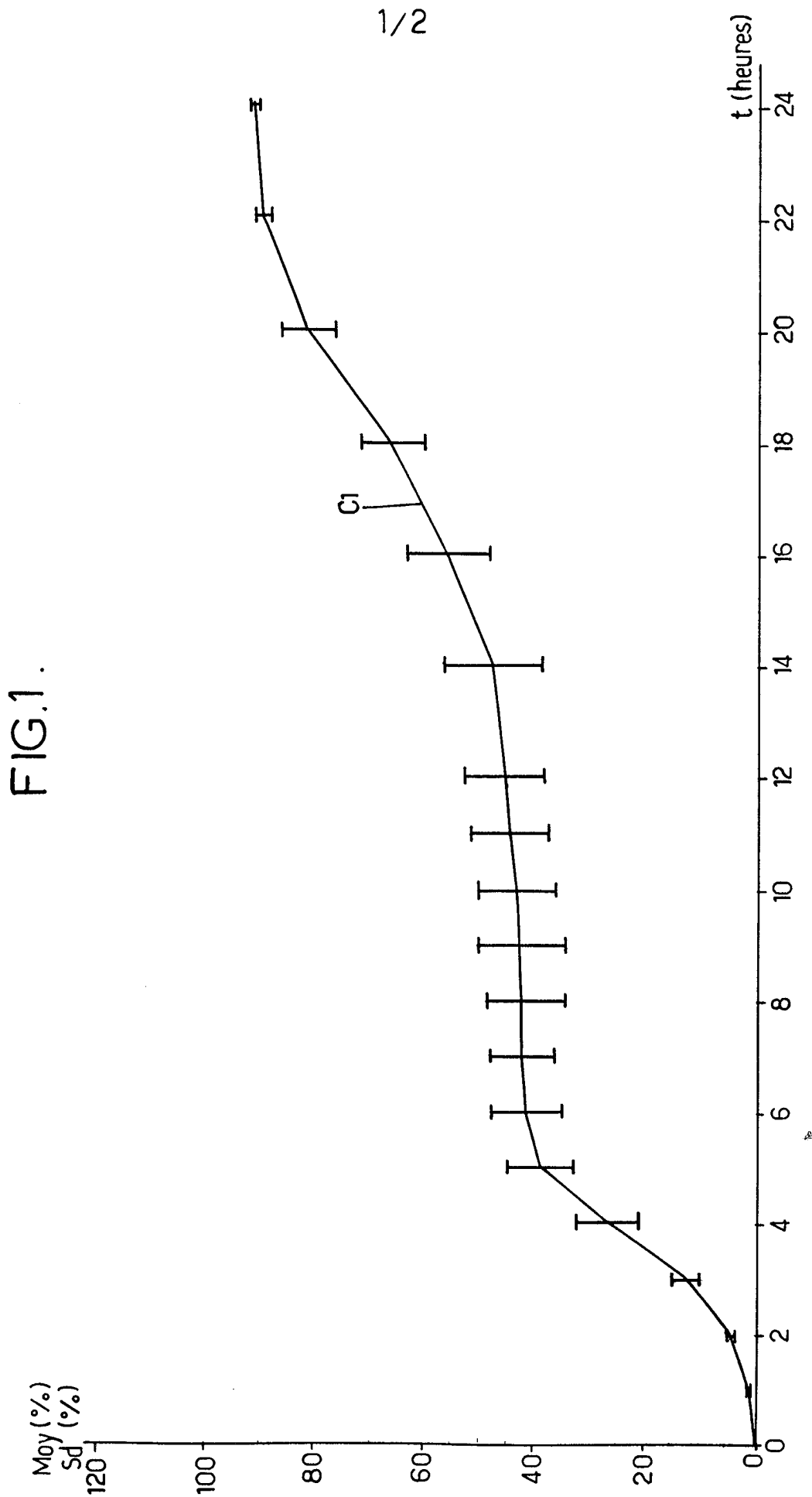
1. Procédé de préparation d'une forme pharmaceutique multiparticulaire à libération contrôlée pluriséquentielle du genre de celles qui permettent d'assurer dans l'organisme du patient une concentration suffisante en un ou plusieurs principes actifs par une ou deux administrations en 24 heures, caractérisé par le fait que la forme pharmaceutique du genre en question, qui comporte au moins deux populations de particules distinctes par leur enrobage, est préparée, de préférence en continu, à l'intérieur d'une seule et unique installation d'enrobage à partir d'une pluralité de sphéroïdes médicamenteux semblables et d'un ou plusieurs produits d'enrobage, la pluralité de sphéroïdes médicamenteux étant divisée en autant de fractions que de populations devant être comportées par la forme pharmaceutique à préparer, les fractions de sphéroïdes médicamenteux ainsi obtenues étant introduites successivement dans l'unique installation d'enrobage pour y être soumises, sauf éventuellement la dernière, à un traitement d'enrobage à l'aide d'autant de fractions de l'un ou de l'autre des susdits produits d'enrobage, l'enrobage d'une fraction donnée de sphéroïdes médicamenteux étant effectué en présence des sphéroïdes médicamenteux de la ou des fraction(s) précédente(s) qui ont déjà été soumis à un traitement d'enrobage, la pluralité de sphéroïdes médicamenteux ainsi traités constituant un ensemble au sein duquel il y a une répartition homogène des sphéroïdes médicamenteux de chaque fraction ou population, les sphéroïdes de chaque fraction, sauf éventuellement l'une d'entre elles, comportant un enrobage qui leur est propre, ladite pluralité de particules étant ensuite mise en forme de façon à constituer la forme pharmaceutique recherchée.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'installation unique d'enrobage des sphéroïdes médicamenteux fonctionne en continu ou en

discontinu suivant le principe du lit fluidisé et est constituée par un dispositif du type de ceux connus dans le métier sous l'appellation "fluid bed coater".

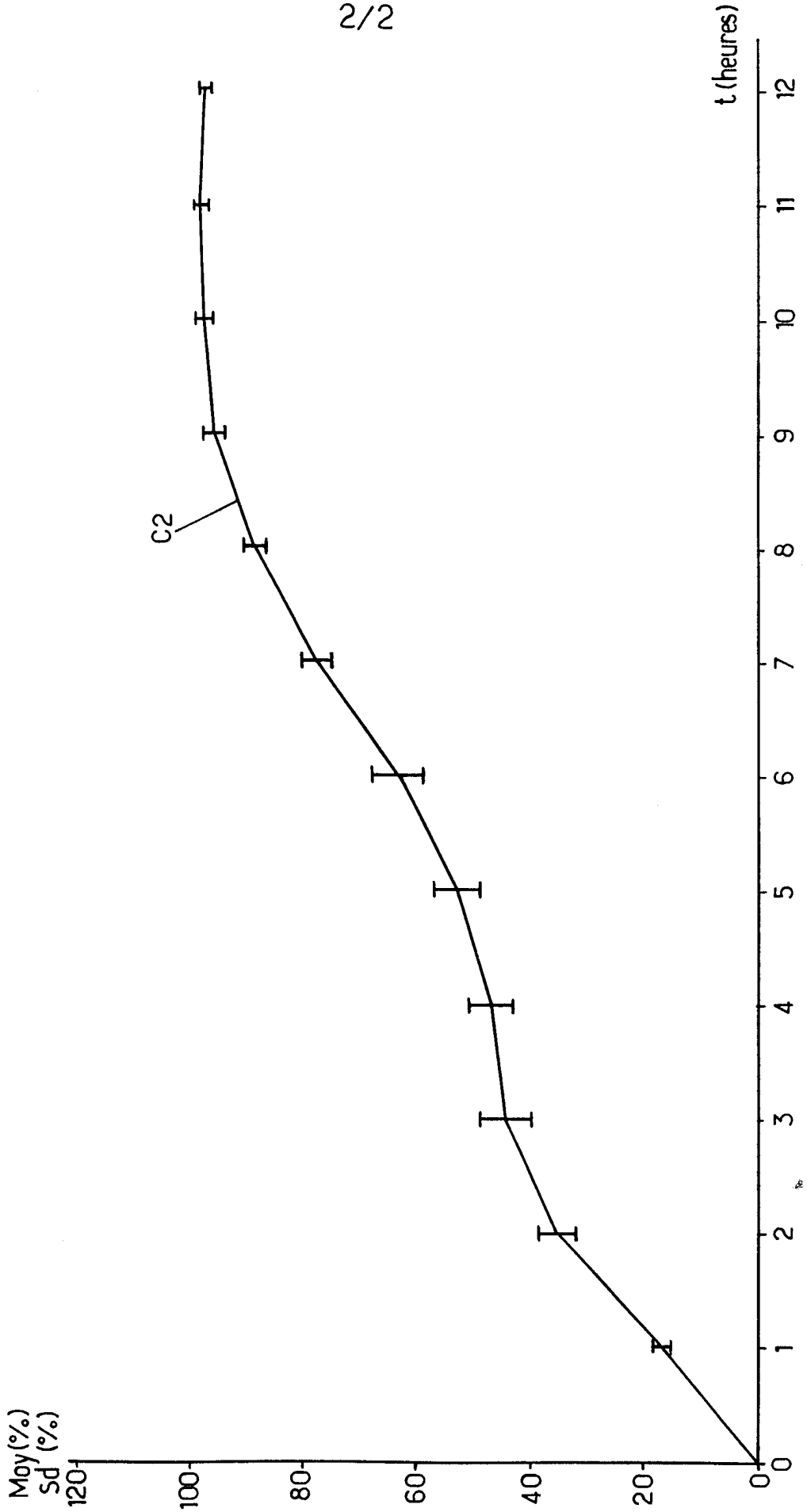
5 3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'installation unique d'enrobage des sphéroïdes médicamenteux fonctionne en continu ou en discontinu suivant le principe de la turbine classique.

10 4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on réalise la fabrication des sphéroïdes médicamenteux à partir des centres neutres dans l'installation unique par application en lit fluidisé de la substance active.



2/2

FIG. 2.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ²	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 514 814 A (MARION MERRELL DOW INC.) 25 November 1992 see page 9 - page 11; example 1 ---	1-4
A	EP 0 282 698 A (VARNEL S.A.) 21 September 1988 see page 5, column 8; example A ---	1-4
A	US 4 917 899 A (GEOGHEGAN ET AL.) 17 April 1990 see column 8; example 3 -----	1-4

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

² Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 February 1998

Date of mailing of the international search report

12/02/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01889

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 514814 A	25-11-92	AT 147982 T	15-02-97
		AU 653223 B	22-09-94
		AU 1632692 A	26-11-92
		CA 2068980 A	21-11-92
		DE 69216910 D	06-03-97
		DE 69216910 T	22-05-97
		ES 2099764 T	01-06-97
		IL 101896 A	04-08-96
		JP 5178747 A	20-07-93
		NZ 242730 A	27-09-94
		US 5286497 A	15-02-94
		US 5439689 A	08-08-95
		US 5470584 A	28-11-95
EP 282698 A	21-09-88	AU 1196988 A	25-08-88
		CA 1327006 A	15-02-94
		DK 15388 A	21-08-88
		JP 1216934 A	30-08-89
		KR 9611232 B	21-08-96
		MX 10490 A	01-12-93
		US 5622716 A	22-04-97
		ZA 8801181 A	16-08-88
US 4917899 A	17-04-90	IE 60929 B	07-09-94
		BE 901359 A	16-04-85
		CH 662507 A	15-10-87
		DE 3485023 A	10-10-91
		EP 0149920 A	31-07-85
		JP 1915956 C	23-03-95
		JP 6043312 B	08-06-94
		JP 60156617 A	16-08-85
		US 4891230 A	02-01-90
		US 4894240 A	16-01-90
		US 5002776 A	26-03-91
		US 5616345 A	01-04-97
		US 4721619 A	26-01-88
US 5364620 A	15-11-94		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep. No. de Internationale No

PCT/FR 97/01889

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/54

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 514 814 A (MARION MERRELL DOW INC.) 25 novembre 1992 voir page 9 - page 11; exemple 1 ---	1-4
A	EP 0 282 698 A (VARNEL S.A.) 21 septembre 1988 voir page 5, colonne 8; exemple A ---	1-4
A	US 4 917 899 A (GEOGHEGAN ET AL.) 17 avril 1990 voir colonne 8; exemple 3 -----	1-4

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 février 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/02/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. ... de Internationale No

PCT/FR 97/01889

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 514814 A	25-11-92	AT 147982 T	15-02-97
		AU 653223 B	22-09-94
		AU 1632692 A	26-11-92
		CA 2068980 A	21-11-92
		DE 69216910 D	06-03-97
		DE 69216910 T	22-05-97
		ES 2099764 T	01-06-97
		IL 101896 A	04-08-96
		JP 5178747 A	20-07-93
		NZ 242730 A	27-09-94
		US 5286497 A	15-02-94
		US 5439689 A	08-08-95
		US 5470584 A	28-11-95
		EP 282698 A	21-09-88
CA 1327006 A	15-02-94		
DK 15388 A	21-08-88		
JP 1216934 A	30-08-89		
KR 9611232 B	21-08-96		
MX 10490 A	01-12-93		
US 5622716 A	22-04-97		
ZA 8801181 A	16-08-88		
US 4917899 A	17-04-90	IE 60929 B	07-09-94
		BE 901359 A	16-04-85
		CH 662507 A	15-10-87
		DE 3485023 A	10-10-91
		EP 0149920 A	31-07-85
		JP 1915956 C	23-03-95
		JP 6043312 B	08-06-94
		JP 60156617 A	16-08-85
		US 4891230 A	02-01-90
		US 4894240 A	16-01-90
		US 5002776 A	26-03-91
		US 5616345 A	01-04-97
		US 4721619 A	26-01-88
US 5364620 A	15-11-94		