



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1000087A3

NUMERO DE DEPOT : 8700264

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 02 Février 1988

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 13 Mars 1987 à 15h30
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
Via Palermo 26/A, Parma(ITALIE)

représenté(e)s par : MODRIE Guy, BUREAU GEVERS S.A., Rue de Livourne 7 -
1050 BRUXELLES.


un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DE LA VINBURNINE ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION.

INVENTEUR(S) : Chiesi Paolo, Via Palermo, 26A Parma (IT);Pavesi Luciana, Via Palermo 26/A, Parma (IT)

Priorité(s) 14.03.86 IT ITA 1975186

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) demandeur(s).

Bruxelles, le 02 Février 1988
PAR DELEGATION SPECIALE :
DIRECTEUR DE L'OFFICE DE LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE


L. WUYTS

"Compositions pharmaceutiques contenant de la vinburnine et leur
procédé de préparation"

La présente invention concerne une composition
pharmaceutique pouvant être administrée par voie orale,
contenant de la vinburnine, son procédé de préparation
et son utilisation dans le traitement d'affections
5 cérébro-vasculaires.

La vinburnine, également connue en tant que
(-)-éburnamone, est un alcaloïde indolique d'origine
naturelle, doué d'une activité prononcée d'oxygénation
du tissu cérébral et de propriétés anti-hypoxiques,
10 indiqué dans le traitement de l'insuffisance cérébro-
vasculaire chronique et progressive.

Les études de pharmacocinétique conduites
avec la vinburnine en administration orale, ont montré
que le médicament est rapidement absorbé: le pic de
15 concentration plasmatique est atteint en fait un peu
plus d'une heure après l'administration, après quoi on
assiste à une rapide diminution des taux hématiques.

La demi-vie biologique est également brève
(102 minutes) et la métabolisation est intense à cause
20 d'un "premier passage hépatique" très important.

Le maintien des concentrations plasmatiques
efficaces du médicament exige donc une répétition fré-
quente de l'administration, entraînant des dérangements
évidents pour le malade, d'autant plus si l'on consi-
25 dère qu'il s'agit d'un principe actif utilisé pour
des traitements de longue durée.

On a depuis longtemps reconnu les avantages, sur le plan thérapeutique, des préparations pharmaceutiques à libération prolongée du principe actif, tant en ce qui concerne la fréquence d'administration que la diminution des effets secondaires et le maintien de la concentration hématique efficace.

C'est pourquoi, on a mis au point divers types de formulations pharmaceutiques à libération prolongée de caractère classique.

Les préparations connues exigent toutefois des procédés de préparation difficiles et complexes et souvent elles ne parviennent pas aux buts souhaités en ce qui concerne les durées de libération et les quantités libérées de principe actif.

En outre, avec les formulations à libération prolongée il y a souvent une diminution de la biodisponibilité du principe actif. En particulier, au cas où (comme dans le cas de la vinburnine) le médicament est par lui-même peu soluble, sa constante de concentration efficace dans le sang ne peut être atteinte.

La composition pharmaceutique de vinburnine, à libération prolongée, pouvant être administrée par voie orale, faisant l'objet de la présente invention, présente les avantages inattendus de:

. rendre le médicament disponible pour l'organisme en quantité suffisante pour produire la réponse pharmacologique souhaitée;

. permettre le maintien de l'activité pendant un nombre d'heures suffisant pour instaurer une posologie simplifiée (deux administrations par jour);

. stabiliser les concentrations plasmatiques du principe actif dans l'intervalle entre deux administrations successives;

. pouvoir être produite à l'échelle industrielle par un procédé simple et économique.

Un premier aspect de la présente invention concerne une composition pharmaceutique pouvant être administrée par la voie orale, constituée d'un noyau inerte enrobé, par des techniques appropriées, du principe actif et d'une membrane retardatrice constituée
5 d'un polymère anionique, tel qu'un polymère méthacrylique contenant des groupes fonctionnels anioniques.

Les granules inertes constituant le noyau de la composition doivent répondre à des caractéristiques
10 particulières.

Ils doivent en effet être constitués de particules sphériques pratiquement inertes, inodores et insipides, de forme et de dimension précises, stables à l'air.

A cet effet, se sont montrés particulièrement appropriés des granules constitués de saccharose et d'amidon en des proportions respectives de 70-90 et 30-10 pour cent en poids, de granulométrie comprise entre 30 et 35 selon ASTM (500-600 μ m), de telle manière
15 que 90% des particules aient une granulométrie de 30 selon ASTM, c'est-à-dire qu'au moins 90% des particules ne passent pas à travers les mailles d'un tamis N° 30 (0,59 mm) correspondant aux normes ASTM (American Society for Testing Materials Standards & Specifications).
20

Les granules inertes du type indiqué peuvent se trouver dans le commerce, ou bien ils peuvent être facilement préparés par des procédés classiques connus.

L'agent pharmacologiquement actif est appliqué sur les granules en question.

Dans le présent cas, l'agent actif est constitué de vinburnine ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables qui, convenablement mélangé avec un lubrifiant tel que le talc, le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, ou autre, et dispersé dans une
30 suspension contenant un liant tel que le PVC,
35

l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose, ou autre, est appliqué sur les microgranules inertes pour constituer la couche de réserve.

5 Les microgranules pharmacologiquement actifs ainsi obtenus sont recouverts de la membrane régulatrice de libération.

10 Les préparations pharmaceutiques contenant le principe actif tel quel ou mélangé avec un autre composant choisi parmi ceux qui sont couramment utilisés dans ce type de formulations, ne présentent cependant pas les caractéristiques convenant à un emploi thérapeutique du type souhaité, du fait qu'elles ne permettent pas d'obtenir une libération convenable et constante du médicament dans le temps.

15 On a par contre découvert, de façon surprenante, que l'addition au mélange d'un acide organique tel que l'acide tartrique, malique, maléique, malonique ou citrique (de préférence tartrique) comme agent stabilisant et équilibrant le pH à l'intérieur de la couche de réserve, permet d'obtenir une libération constante et régulière du principe actif, fonction de sa meilleure solubilité intrinsèque, et relativement indépendante du pH du liquide d'extraction.

20 Les polymères anioniques sont connus depuis de nombreuses années pour leur utilisation dans les préparations de revêtement de comprimés et autres formes posologiques à usage oral, pour fournir une libération retardée ou prolongée de l'agent actif.

30 Aux fins de la présente invention, on préfère un polymère anionique carboxylique acrylique et en particulier un polymère d'acide méthacrylique à estérification méthylique partielle, dans lequel le rapport entre les groupes carboxyliques libres et les groupes ester est d'environ 1:1 (Eudragit®L).

35 Un deuxième aspect de l'invention concerne

un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique pouvant être administrée par voie orale du type défini dans ce qui précède.

Ledit procédé consiste essentiellement à
5 appliquer, sous forme d'une couche de réserve mise en équilibre de pH, l'agent pharmacologiquement actif sur des granules inertes de granulométrie définie avec précision et à revêtir ensuite les granules comportant le principe actif d'une membrane retardatrice constituée
10 d'un polymère anionique d'acide méthacrylique à estérification méthylique partielle.

L'application du composant actif sous forme de poudre, obtenue en mélangeant le médicament avec un additif approprié et avec un acide organique (de préférence l'acide tartrique) comme indiqué précédemment,
15 est effectuée progressivement, par petites portions successives, après humidification des granules inertes avec un liant, dans le but de favoriser l'adhérence de la poudre au noyau, ou par distribution directe des
20 composants solides inertes et actifs, en suspension dans la solution de liant.

Comme agents liants particulièrement appropriés, on peut citer la polyvinylpyrrolidone en solution hydro-alcoolique à 5%.

25 La membrane de revêtement, régulatrice de libération, est de préférence appliquée par pulvérisation de la solution de polymère.

Les solvants utilisés conformément au procédé de l'invention sont des solvants caractérisés par une
30 volatilité suffisante pour s'évaporer dans les conditions dans lesquelles est effectuée l'application du revêtement, en laissant une couche de soluté sur la surface des granules.

Des exemples de tels solvants sont représentés par les alcools aliphatiques tels que l'éthanol ou
35

l'isopropanol, des hydrocarbures tels que le chlorure de méthylène, l'acétone et leurs mélanges.

5 Le procédé d'application du revêtement peut être mis en oeuvre dans un appareil approprié d'emploi courant dans la préparation de formulations pharmaceutiques et de préférence en lit fluidisé et dans une cuve munie d'un tube plongeur.

La grosseur finale des granules est de préférence comprise entre 800 et 1000 μm .

10 Les granules ainsi revêtus, contenant, par exemple, de 40 à 150 mg de principe actif, de préférence environ 60 mg, sont enfin inclus dans une forme posologique unitaire, de préférence constituée d'une capsule de gélatine dure.

15 La composition pharmaceutique finale, pouvant être administrée par voie orale, peut néanmoins se présenter sous n'importe quelle forme posologique solide, consistant généralement en un comprimé ou une capsule.

20 Un troisième aspect de l'invention concerne enfin une méthode thérapeutique pour le traitement de l'insuffisance cérébro-vasculaire, qui consiste à administrer une composition pharmaceutique solide à usage oral préparée selon l'invention.

25 On va décrire maintenant, à titre d'exemple non limitatif, un procédé de préparation de ladite composition.

Les quantités de composants indiquées dans les exemples servent à la préparation de 10 000 capsules.

30 EXEMPLE 1 - Préparation des granules à libération réglée par un procédé d'application de la réserve à partir d'un mélange de composants en poudre

35 A 1,680 kg de granules inertes, placés dans une cuve en acier inoxydable et imprégnés d'une solution hydro-alcoolique de polyvinylpyrrolidone à 5%, on applique, par petites portions et sous agitation, un mélange

constitué de 600 g de vinburnine, 789 g de talc et 676 g d'acide tartrique.

5 A la fin de l'opération, on sèche les granules et on les tamise pour sélectionner ceux ayant une grosseur correcte, comprise entre 841 et 1100 micromètres.

10 Sur les microgranules ainsi préparés, placés dans une cuve tournant à une vitesse appropriée, on pulvérise à plusieurs reprises la solution de membrane retardatrice constituée de Eudragit®L en solution acétonique.

A la fin de l'application, on sèche les granules et/les tamise ^{on} par des techniques appropriées.

15 On détermine le profil de libération comme décrit ci-après.

On procède enfin au remplissage de capsules de gélatine dure, au moyen d'une machine automatique à encapsuler.

20 EXEMPLE 2 - Préparation des granules à libération réglée par un procédé d'application de la réserve à partir d'une suspension des composants dans le véhicule liant

25 1,680 kg de granules inertes, placés dans un lit fluidisé, sont revêtus progressivement de la couche de réserve en appliquant une suspension paraffinée composée de 600 g de vinburnine, 789 g de talc, 676 g d'acide tartrique, en dispersion dans une solution hydro-alcoolique de PVP à 2,5%.

30 La quantité de substance dispersée dans la solution de liant est égale à 30% en poids/volume.

Après l'application de la couche de réserve, on sèche les granules dans un courant d'air chaud, on les tamise pour sélectionner ceux de grosseur correcte, on les replace dans le lit fluidisé et on les revêt de 35 la membrane régulatrice de libération en pulvérisant

de l'Eudragit®L en solution acétone/isopropanol à 6%.

La quantité requise de substance sèche Eudragit® L est de l'ordre de 101 g pour les doses indiquées.

5 A la fin de l'application, les granules sont séchés et tamisés par des techniques appropriées.

On détermine le profil de libération comme décrit ci-après.

10 On procède enfin au remplissage de capsules de gélatine dure au moyen d'une machine automatique à encapsuler.

Composition unitaire des capsules dosées à 60 mc de principe actif

	Vinburnine	60 mg
15	Acide tartrique	67,6 mg
	Polymère méthacrylique anionique	10,1 mg
	Polyvinylpyrrolidone	9,7 mg
	Talc	81,1 mg
	Acide stéarique	0,2 mg
20	Microgranules inertes composés de saccharose et d'amidon de maïs	168,0 mg

Profil de libération relevé avec la formulation préparée selon l'Exemple 1

25 Conditions opératoires: extraction dans du suc gastrique artificiel selon une méthode indiquée dans USP XXI, en utilisant une palette tournant à 125 tr/min.

30 Résultats de libération en pourcentage cumulé par rapport au contenu:

1 h	39,74
4 h	72,06
8 h	97,14

35 La biodisponibilité de la composition pharmaceutique faisant l'objet de l'invention, sous forme

d'une unité posologique constituée d'une capsule dosée à 60 mg de vinburnine, a été évaluée chez l'homme comparativement à une composition à libération immédiate, couramment commercialisée, constituée d'une capsule
5 dosée à 20 mg de principe actif.

L'étude a été conduite sur 8 sujets adultes volontaires en bonne santé, âgés de 22 à 39 ans, selon un schéma croisé, avec répartition au hasard.

La dose nominale d'administration a été de
10 60 mg de principe actif pris par ingestion d'une seule capsule de la composition à libération retardée et de trois capsules de composition à libération rapide.

La fréquence d'administration a été de 60 mg toutes les 12 heures et la durée du traitement d'une
15 semaine pour chaque type de composition, jusqu'à atteindre les conditions d'équilibre (état stationnaire).

Le prélèvement de sang servant à la détermination de la concentration du principe actif a été effectué sur les sujets à jeun depuis le soir précédent, aux
20 temps suivants à partir de 8 heures du matin (T_0):
0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12.

Les échantillons de sang hépariné, dès leur prélèvement, ont été centrifugés et le plasma conservé par congélation à -20°C jusqu'au moment de la détermination de la teneur en principe actif, effectuée par
25 fluorodensitométrie, après séparation par chromatographie sur couche mince.

Les concentrations plasmatiques moyennes obtenues dans les conditions expérimentales décrites, exprimées en $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ en fonction des temps, et les
30 paramètres pharmacocinétiques principaux, déduits des concentrations plasmatiques, sont illustrés sur les Tableaux 1 et 2 en ce qui concerne respectivement la vinburnine et son principal métabolite en circulation.

TABLEAU 1: Cinétique plasmatique de la vinburnine chez l'homme (n=8) à l'état d'équilibre par suite de l'administration orale de doses égales (60 mg toutes les 12 h pendant une semaine) de vinburnine en capsules de 20 mg à libération rapide et de vinburnine en capsules de 60 mg à libération retardée.

Compositions	Nombre de sujets	Concentration plasmatique (ng/ml de vinburnine C _{max} (X±E.T.) aux divers temps T ₀)										T _{max} (h)
		1	2	4	6	8	10	12	14	18	24	
Capsule de vinburnine 20 mg	8	X 33	125	129	62	34	18	14	12	162,25	1,5	
		±E.T. 10,25	29,3	23	14,5	9,19	6,71	8,13	7,07	2,03	0,19	
Capsule-retard de vinburnine 60 mg	8	X 28	32	59	66	49	33	24	20	73,58	2,38	
		± E.T. 8,13	7,8	9,19	14,5	11,6	8,13	6,71	7,07	12,42	0,37	

E.T. = Ecart-type

C_{max} = Concentration plasmatique de vinburnine en nanogrammes/millilitre (ng.ml⁻¹) correspondant au temps T_{max}

T_{max} = Temps pendant lequel a été observée la concentration plasmatique maximale de vinburnine

TABLEAU 2: Cinétique plasmatique du métabolite principal chez l'homme (n=8) à l'état d'équilibre par suite de l'administration orale de doses égales (60 mg toutes les 12 h pendant une semaine) de vinburnine en capsules de 20 mg à libération rapide et de vinburnine en capsules de 60 mg à libération retardée.

Compositions	Nombre de sujets	X	T ₀	Concentration plasmatique (ng/ml) du métabolite principal (X±E.T.) aux divers temps							T _{max} (h)	
				1	2	4	6	8	10	12		
Capsule de vinburnine 20 mg	8	X	70	317	428	278	159	112	81	56	471	1,5
		+E.T.	23	71	49	45	34	31	26	20	42	0,19
Capsule-retard de vinburnine 60 mg	8	X	105	129	190	235	158	116	87	68	244	3
		+E.T.	25	22	17	40	30	25	28	18	36	0,38

E.T. = Ecart-type

C_{max} = Concentration plasmatique du métabolite principal en nanogrammes/millilitre (ng.ml⁻¹) correspondant au temps T_{max}

T_{max} = Temps pendant lequel a été observée la concentration plasmatique maximale du métabolite principal

D'après les analyses des résultats relatifs à la cinétique plasmatique de la vinburnine, on constate que, à la suite de l'administration de la composition à libération retardée, on observe une diminution considérable du pic de concentration plasmatique et une prolongation de l'absorption, d'où il résulte un meilleur équilibre de la concentration minimale dans la période nyctémérale.

L'estimation de la biodisponibilité de la composition à libération retardée par rapport à la composition à libération rapide a été effectuée en comparant les coordonnées relatives aux temps et aux concentrations des pics plasmatiques (Tableaux 1 et 2) et en comparant les aires sous-jacentes aux courbes respectives de concentration plasmatique (AUC), calculées par la méthode des trapèzes (Tableau 3).

La stabilité de la couverture thérapeutique a été déterminée en examinant les concentrations plasmatiques minimales (C_{\min}) et l'ampleur de la variation des concentrations, exprimée par le rapport entre les concentrations maximale et minimale (C_{\max}/C_{\min}), entre deux administrations successives (Tableau 3).

TABLEAU 3: Biodisponibilité relative de la vinburnine en capsule de 20 mg à libération rapide et en capsule de 60 mg à libération retardée chez l'homme (n=8).

Moyenne des concentrations plasmatiques maximales (C_{\max}) et minimales et leur rapport (C_{\max}/C_{\min}) et moyenne des AUC (aires sous-jacentes aux courbes de concentration plasmatique du principe actif et de son métabolite).

Compositions	Nombre de sujets	Vinburnine				Métabolite principal					
		C_{\max} ng/ml	C_{\min} ng/ml	$\frac{C_{\max}}{C_{\min}}$	AUC ng/ml.h	Rapp. AUC	C_{\max} ng/ml	C_{\min} ng/ml	$\frac{C_{\max}}{C_{\min}}$	AUC ng/ml.h	Rapp. AUC
Capsule vinburnine 20 mg	X	162,25	23	21,18	602,50		63	36,49		2 308,75	
	+E.T.	22,03	7,65	9,67	132,14	0,83	22	26		386,38	0,75
Capsule-retard de vinburnine 60 mg	X	73,38	24	5,86	499,88		87	4,12		1 721,25	
	+E.T.	12,42	7,2	1,69	104,91		21	0,99		289,86	

E.T. = Ecart-type

C_{\max} = Concentration plasmatique maximale relevée

C_{\min} = Concentration plasmatique minimale relevée

Rapp. AUC = Rapport entre l'AUC moyenne de la composition à libération retardée et celle de la composition à libération rapide.

L'analyse des résultats présentés sur le
Tableau 3 confirme que l'administration de la composi-
tion de vinburnine en microgranules à libération retar-
dée réduit considérablement la variation des concentra-
5 tions plasmatiques tant du principe actif que de son
métabolite.

L'estimation de la biodisponibilité relative
par comparaison des AUC révèle une perte de biodisponi-
bilité de la composition en microgranules à libération
10 retardée, comme on l'observe d'ailleurs fréquemment avec
ce type de formulation.

Une telle perte de biodisponibilité est d'ail-
leurs très faible, ses valeurs restant inférieures à 20%.

L'ensemble des résultats obtenus confirme
15 pourtant soit l'intérêt de la composition faisant l'objet
de l'invention, soit l'intérêt d'une méthode thérapeuti-
que pour le traitement de troubles cérébro-vasculaires
par l'administration d'une telle formulation, qui assure
le maintien dans l'organisme de concentrations plasmati-
20 ques suffisantes pour provoquer la réponse pharmacologi-
que désirée, plus longtemps et d'une manière plus stable
et mieux équilibrée qu'une formulation classique.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique solide, pouvant être administrée par voie orale, caractérisée en ce qu'elle contient, comme principe actif, de la vinburnine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en formulation avec des excipients déterminés, afin d'en modifier favorablement la pharmacocinétique et la biodisponibilité.
2. Composition pharmaceutique à libération retardée selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient un noyau inerte sur lequel est appliquée une couche de réserve contenant le principe actif et un revêtement constitué d'un polymère anionique.
3. Composition pharmaceutique selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le noyau inerte est constitué de granules de saccharose et d'amidon de maïs en des proportions respectives de 70 à 90 et 10 à 30 pour cent en poids.
4. Composition pharmaceutique selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le principe actif est mélangé avec un acide organique ayant pour fonction de régler le pH à l'intérieur de la couche de réserve.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'acide organique est l'acide tartrique.
6. Composition pharmaceutique selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le polymère anionique est constitué d'un polymère d'acide méthacrylique à estérification méthylique partielle, dans lequel le rapport entre les groupes carboxyliques libres et les groupes ester est d'environ 1:1.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que le polymère est de l'Eudragit®L.

5 8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de microgranules à libération prolongée et est présentée sous forme de comprimé ou de capsule.

10 9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le principe actif est présent en dose unitaire comprise entre 40 et 150 mg.

15 10. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le principe actif, avantageusement mélangé avec des excipients convenables, est appliqué sur des granules inertes et que les granules ainsi obtenus sont revêtus d'une membrane retardatrice constituée d'un polymère anionique d'acide méthacrylique à estérification méthylique partielle.

20 11. Composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle est utilisée pour le traitement de troubles cérébro-vasculaires.