(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
2 février 2012 (02.02.2012)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/013756 A2

(51) Classification internationale des brevets : *A61K 9/28* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/EP2011/063024

(22) Date de dépôt international : 28 juillet 2011 (28.07.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1056201 28 juillet 2010 (28.07.2010) FR
33099 17 août 2010 (17.08.2010) MA

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **LABORATOIRES PHARMA 5** [MA/MA]; 21, rue des Asphodèles, Maârif, Casablanca, 20100 (MA).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **LAHLOU FILALI, Yasmine** [MA/MA]; Angle Rue Golfe D'aden Et Rue Golfe D'akkar Ain Diab, Casablanca (MA). **LAHLOU FILALI, Myriam** [MA/FR]; 6 Rue De Luynes, F-75007 Paris (FR).

(74) Mandataire : **AHNER, Francis**; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Déclarations en vertu de la règle 4.17** :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))*

**Publiée** :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))*

(54) **Title** : METHOD FOR PREPARING TABLETS COMBINING RIFAMPICIN, ISONIAZID, PYRAZINAMIDE AND, OPTIONALLY, ETHAMBUTOL

(54) **Titre** : PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE COMPRIMÉS CONTENANT EN ASSOCIATION LA RIFAMPICINE, L'ISONIAZIDE, LA PYRAZINAMIDE, ET ÉVENTUELLEMENT L'ETHAMBUTOL

(57) **Abstract** : The invention relates to a method for preparing a pharmaceutical composition in the form of a tablet combining at least the following active principles: rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide. Advantageously, the pharmaceutical composition also comprises at least a fourth active principle: ethambutol or one of the salts thereof. In particular, the preparation method according to the invention is performed by means of wet granulation of the isoniazide, the pyrazinamide and, optionally, the ethambutol. The resulting composition is advantageously a composition comprising a fixed dose combination of the aforementioned 3 or 4 active principles and having an antituberculosis therapeutic activity, which can be administered orally.

(57) **Abrégé** : La présente invention concerne un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique sous forme de comprimé contenant en association au moins les principes actifs suivants: la rifampicine, l'isoniazide, et la pyrazinamide. Avantageusement, ladite composition pharmaceutique comprend également au moins un quatrième principe actif: l'ethambutol ou un de ses sels. En particulier, le procédé de préparation selon la présente invention est réalisé par granulation humide de l'isoniazide, la pyrazinamide et éventuellement l'ethambutol. La composition obtenue est avantageusement une composition de combinaison à dose fixe des 3 ou 4 principes actifs mentionnés ci-dessus, à activité thérapeutique antituberculeuse, apte à être administrée par voie orale.

WO 2012/013756 A2

# Procédé de préparation de comprimés contenant en association la rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide, et éventuellement l'ethambutol

La présente invention concerne un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique sous forme de comprimé contenant en association au moins les principes actifs suivants : la rifampicine, l'isoniazide, et la pyrazinamide. Avantageusement, ladite composition pharmaceutique comprend également au moins un quatrième principe actif : l'ethambutol ou un de ses sels. En particulier, le procédé de préparation selon la présente invention est réalisé par granulation humide de l'isoniazide, la pyrazinamide et éventuellement l'ethambutol. La composition obtenue est avantageusement une composition de combinaison à dose fixe des 3 ou 4 principes actifs mentionnés ci-dessus, à activité thérapeutique antituberculeuse, apte à être administrée par voie orale.

La tuberculose est une maladie infectieuse d'origine bactérienne (*Mycobacterium tuberculosis*) qui affecte majoritairement les poumons.

Depuis la découverte de la rifampicine durant les années 60, la médication de cette maladie n'a cessé d'évoluer résultant en une liste de molécules (isoniazide, ethambutol et pyrazinamide en plus de diverses combinaisons) à activité antituberculeuse puissante qui est à l'origine de l'éradication même de ce fléau des pays développés.

Cependant, bien que traitable, cette maladie constitue un problème de santé publique majeur car elle est largement répandue dans le monde (environ 32% de la population mondiale). Son incidence/prévalence est aussi importante puisqu'elle affecte huit millions de personnes et cause environ deux millions de décès chaque année.

De même, on observe au cours de ces deux dernières décennies un retour de la tuberculose dans les pays industrialisés qui se croyaient épargnés par cette maladie. Plusieurs raisons expliquent cette réémergence incluant le brassage nord-sud des populations issues de l'immigration et de la mondialisation, mais d'autres raisons ne sont pas moins importantes à savoir:

*l'abolition des vaccinations obligatoires par le BCG;

*la croissance importante du pool de la population sidéenne (SIDA) immunodéprimée propice à la tuberculose;

*la pauvreté et la malnutrition croissantes, etc.

Au cours des dernières années, la situation s'est trouvée encore aggravée par le développement de résistances, simples ou multiples (« multi-drug resistance », MDR), aux antituberculeux disponibles. La mauvaise prescription a été accusée, mais c'est surtout le manque de discipline des patients (adhésion partielle et interruptions de traitement) qui s'est avéré la première cause de cette résistance. Cette absence de conformité a été vite attribuée à la taille des anciens traitements, vu le nombre élevé de prises journalières en plus de la longue durée du traitement.

Durant les années 90, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est alliée avec divers organismes nationaux et internationaux pour émettre une série de mesures et pratiques à suivre pour résoudre ce problème de résistance. L'une de ces mesures, s'adressant particulièrement à l'industrie pharmaceutique, préconisait la réduction du nombre de prises journalières à l'origine de la non-conformité des patients au traitement. De cette mesure est apparue une nouvelle génération de médication communément appelée « Fixed-dose combination » (FDC), consistant en la combinaison des plusieurs agents antituberculeux connus (rifampicine, isoniazide, ethambutol et pyrazinamide) dans la même forme galénique.

Malgré son rôle important dans l'amélioration de l'adhésion des patients à leur prescription, la FDC antituberculeuse a aussi souffert de problèmes d'efficacité essentiellement dus à la perte d'activité de certains principes actifs, ainsi que leur biodisponibilité chez le patient. Ainsi, par exemple, en plus de sa sensibilité à l'air (oxydation) et à la lumière (photosensibilité), la rifampicine ne résiste pas à l'eau (hydrolyse rapide). Or, l'ethambutol est très hygroscopique, ce qui provoque l'hydrolyse de la rifampicine et son inactivation dans la FDC. De même, l'isoniazide est connu pour réagir avec la rifampicine pour former des composés secondaires inactifs. Ces handicaps physicochimiques ont conduit la communauté scientifique à séparer les principes actifs de la FDC pour assurer sa qualité thérapeutique.

Plusieurs types de formulations ont ainsi été proposés pour assurer la séparation des principes actifs de la combinaison FDC et garantir leur activité et une meilleure

biodisponibilité chez le patient. Cependant, beaucoup de ces formulations sont à base de techniques couteuses et finalement la granulation reste la plus couramment utilisée.

Cependant, la granulation a souvent été utilisée de façon compliquée en faisant appel à des granulations multiples. Ainsi, dans certains cas, les quatre ingrédients sont granulés séparément avant d'être comprimés ou mis en sachets (4 granulations) (WO 2005/074937). Dans d'autres cas, deux principes actifs sont granulés séparément (2 granulations) et deux autres ensembles (1 granulation) (WO 2002/087547).

Certaines méthodes plus simples faisant appel à une seule granulation durant tout le processus de préparation de la FDC: (« 1-step granulation ») ont été aussi développées, mais la plupart des procédés mis au point présentent divers inconvénients, tels que l'ajout de sucres réducteurs lors de la granulation alors que ces substances sont connues pour affecter l'activité de certains principes actifs comme l'isoniazide, ou encore l'exposition de la rifampicine à un traitement préalable sensé contrôler le profil de libération de celle-ci chez le patient. En outre, les méthodes de préparation citées ci-dessus n'ont généralement pas été soutenues par des tests de dissolution prouvant l'intégrité de la rifampicine ou tout autre réactif sensible dans la combinaison thérapeutique en question.

Par conséquent, il existait un besoin de mettre au point un procédé de préparation rapide, simple et efficace ne présentant pas les inconvénients des techniques antérieures, et capable de concilier la combinaison de trois ou quatre principes actifs dans un même comprimé et la préservation de leurs activités antibiotiques respectives.

La présente invention vient combler ce besoin. La Demanderesse a ainsi découvert de manière surprenante que l'élaboration de compositions pharmaceutiques, sous forme de comprimés, pouvait être réalisée par un procédé rapide, reproductible, mettant en œuvre une seule granulation, capable de minimiser la manipulation des principes actifs sensibles et limiter ainsi leur exposition à l'environnement externe, respectant toutes les conditions nécessaires à la préservation des activités thérapeutiques des ingrédients en évitant les incompatibilités, et ne faisant subir aux principes actifs aucun traitement préalable à la granulation.

Particulièrement avantageusement, le procédé selon la présente invention met en œuvre une unique granulation, à savoir la granulation de l'isoniazide et de la pyrazinamide, et éventuellement de l'ethambutol, sans procéder à la granulation de la rifampicine, et permet de séparer la rifampicine des autres principes actifs.

Le procédé selon la présente invention permet ainsi d'obtenir des compositions stables dans le temps, ne présentant aucune modification des caractères organoleptiques ni des teneurs en principes actifs, aptes à êtres administrées par voie orale, sous forme de comprimés, et permettant une libération continue et prolongée des principes actifs, sans modification par rapport aux comprimés ne contenant qu'un seul principe actif.

La présente invention a ainsi pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique sous forme de comprimé contenant en association la rifampicine, l'isoniazide, et la pyrazinamide, et éventuellement l'ethambutol ou un de ses sels, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- granulation humide de l'isoniazide, la pyrazinamide et éventuellement l'ethambutol par mouillage avec au moins un liant dissous dans un solvant organique volatile, pour obtenir des grains,
- séchage des grains,
- addition de la rifampicine,
- suite à l'ajout de la rifampicine ou lors de l'ajout de la rifampicine, addition d'excipients de compression tels que des lubrifiants, des désintégrants et éventuellement des aromatisants, puis
- compression pour obtenir des comprimés.

La rifampicine utilisable dans le cadre du procédé selon la présente invention a avantageusement une densité comprise entre 0,3 et 1, avantageusement entre 0,4 et 0,8, typiquement de 0,5.

L'ethambutol, lorsqu'il est présent au sein de la composition pharmaceutique, est avantageusement sous forme de chlorhydrate d'ethambutol.

Avantageusement selon la présente invention, le liant est choisi dans le groupe constitué par l'amidon de maïs prégélatinisé, le polyvinylpyrrolidone (PVP), la povidone telle que la povidone K30, et leurs mélanges.

Le liant permet d'assurer une bonne liaison des principes actifs suivants : isoniazide, pyrazinamide et le cas échéant ethambutol, et leur séquestration dans le grain, évitant ainsi tout contact avec la rifampicine lorsqu'elle est ensuite ajoutée, afin que la granulation n'affecte pas la rifampicine.

Par ailleurs, la Demanderesse a découvert que la granulation en milieu aqueux présentait les inconvénients suivants : grains irréguliers possédant un pourcentage résiduel de liquide de granulation élevé car l'élimination totale de l'eau est très difficile à réaliser. Ce pourcentage d'eau résiduel facilite et augmente la dégradation de la rifampicine.

Ainsi, de manière particulièrement avantageuse selon la présente invention, la granulation s'effectue par mouillage avec une solution organique. Ainsi, lors de l'étape de granulation humide, le liant est en solution dans un solvant organique volatile et le solvant organique volatile est typiquement choisi dans le groupe constitué par l'éthanol (par exemple l'éthanol à 96%), le dichlorométhane, et leurs mélanges.

Généralement, les principes actifs, qui sont sous forme de poudre, sont pré-mélangés avant le mouillage.

Selon une caractéristique particulière de la présente invention, le temps de mouillage durant lequel la solution de mouillage est mélangée avec l'isoniazide, la pyrazinamide et éventuellement l'ethambutol est compris entre 1 et 5 minutes, et s'effectue avantageusement à température ambiante.

Avantageusement selon la présente invention, la première étape de granulation du procédé est réalisée en absence de sucres réducteurs, tels que le saccharose ou le lactose, qui sont connus pour affecter l'activité antibiotique de l'isoniazide.

Dans un mode de réalisation particulier, suite à la première étape de granulation humide qui conduit à l'obtention de grains, les grains sont séchés par ventilation en lit d'air fluidisé et le temps de séchage est avantageusement compris entre 20 min et 1 heure, typiquement entre 30 min et 45 min.

Dans un autre mode de réalisation particulier, le séchage des grains est réalisé en étuve, avantageusement à une température de l'ordre de 40 à 50°C, par exemple 45°C.

Typiquement, le temps de séchage des grains est alors compris entre 3 heures et 24 heures, par exemple entre 6 et 8 heures. Le temps de séchage est fonction de la quantité de grains à sécher.

Le séchage des grains permet avantageusement d'évaporer le solvant et de faire agglomérer les particules entre elles.

Suite au séchage, on procède typiquement au calibrage des grains avec des grilles conventionnelles, par exemple des grilles de l'ordre de 0,6 à 1,2 mm.

La rifampicine peut alors être ensuite ajoutée aux grains séchés et avantageusement calibrés, sans risquer le moindre problème d'incompatibilité ou de dégradation des différents principes actifs. Des agents aromatisants peuvent éventuellement être également ajoutés.

La composition ainsi obtenue est sous forme de grains ou granulés et contient soit 3 principes actifs : isoniazide, pyrazinamide et rifampicine (FDC-3), soit 4 principes actifs : isoniazide, pyrazinamide, ethambutol et rifampicine (FDC-4). Il s'agit d'une composition stable qui ne se dégrade pas avec le temps (avantageusement au moins 2 ans de stabilité).

Avantageusement selon la présente invention, la composition est formulée pour être administrée par voie orale.

Typiquement, les excipients de compression sont pré-mélangés après pesée, par exemple pendant 5 à 15 minutes, avantageusement pendant 6 à 9 minutes, avant d'être ajoutés à la rifampicine et aux grains obtenus au préalable selon le procédé de la présente invention. Le mélange des excipients de compression, de la rifampicine et des grains, par exemple pendant 5 à 15 minutes, typiquement pendant 6 à 9 minutes, est avantageusement réalisé dans des conditions d'humidité avec un taux d'humidité inférieur ou égal à 5%, par exemple de l'ordre de 2 à 3%.

Avantageusement selon la présente invention, les lubrifiants sont choisis dans le groupe constitué par le laurylsulfate de sodium, le stéarate de magnésium, et leurs mélanges.

De manière particulièrement avantageuse, les lubrifiants sont présents à une concentration comprise 0,5 et 3,5% dans le comprimé fini.

Dans un mode de réalisation particulier selon la présente invention, le laurylsulfate de sodium est utilisé à titre de lubrifiant et est présent à une concentration comprise entre 0,5 et 2%, typiquement entre 1 et 1,5%, dans le comprimé fini.

Dans un autre mode de réalisation particulier selon la présente invention, le stéarate de magnésium est utilisé à titre de lubrifiant et est présent à une concentration comprise entre 1 et 3,5%, typiquement entre 2 et 3% dans le comprimé fini.

Selon une caractéristique particulière de la présente invention, les désintégrants sont choisis dans le groupe constitué par l'amidon de maïs, la crospovidone, et leurs mélanges.

La compression est réalisée de manière à obtenir une dureté appropriée.

Les comprimés obtenus sont particulièrement stables dans le temps (stabilité minimum de 2 ans).

Les comprimés obtenus sont ensuite généralement enrobés, typiquement par pulvérisation avec une solution de pelliculage avant d'être conditionnés dans des blisters/emballages de compositions particulières.

La solution de pelliculage contient un produit d'enrobage/pelliculage conventionnel non aqueux. Il s'agit par exemple d'une suspension d'opadry pink dans de l'éthanol (96%). Typiquement, le produit d'enrobage de type Opadry Pink contient de l'HPMC (Hydroxy propyl méthyle cellulose) par exemple entre 60 et 65 %, du dioxyde de titane, par exemple entre 25 et 30 %, du Macrogol tel que le Macrogol 400, par exemple entre 5 et 10 % et de l'oxyde de fer rouge, par exemple entre 1 et 5 %.

De manière particulièrement avantageuse selon la présente invention, les blisters sont choisis de telle sorte qu'ils représentent des emballages suffisamment étanches pour empêcher la pénétration de vapeur d'eau à l'intérieur des comprimés. La composition des blisters contient typiquement des complexes de polyamide aluminium et de PVC aluminium.

Typiquement, l'isoniazide est présent à une concentration comprise entre 9 et 10 %, par exemple environ 9,5 %, par rapport au poids total de la composition obtenue quand la composition contient 3 principes actifs.

Typiquement, l'isoniazide est présent à une concentration comprise entre 6 et 7 %, par exemple environ 6,5 %, par rapport au poids total de la composition obtenue quand la composition contient 4 principes actifs.

Typiquement, la pyrazinamide est présente à une concentration comprise entre 48 et 53 %, par exemple entre environ 50 et 51 %, par rapport au poids total de la composition obtenue quand la composition contient 3 principes actifs.

Typiquement, la pyrazinamide est présente à une concentration comprise entre 33 et 37 %, par exemple entre environ 34 et 36 %, par exemple environ 35 %, par rapport au poids total de la composition obtenue quand la composition contient 4 principes actifs.

Typiquement, la rifampicine est présente à une concentration comprise entre 18 et 20 %, par exemple environ 19 %, par rapport au poids total de la composition obtenue quand la composition contient 3 principes actifs.

Typiquement, la rifampicine est présente à une concentration comprise entre 12 et 14 %, par exemple environ 13 %, par rapport au poids total de la composition obtenue quand la composition contient 4 principes actifs.

Typiquement, le cas échéant, l'ethambutol est présent à une concentration comprise entre 22 et 25 %, par exemple entre environ 23 et 24 %, par rapport au poids total de la composition obtenue, ladite composition contenant 4 principes actifs.

La composition obtenue selon le procédé de la présente invention est avantageusement utilisée comme médicament, notamment pour son utilisation dans la prévention ou le traitement de la tuberculose.

Les exemples suivants sont donnés à titre non limitatif et illustrent la présente invention.

Exemple 1:

Dans une cuve de mélangeur de type Lödige, on introduit de la Pyrazinamide, de l'Isoniazide micronisé, du Chlorhydrate d'Ethambutol et de l'Amidon de maïs prégélatinisé. On mélange pendant 30 secondes.

Immédiatement après les 30 s du mélange à sec, la solution de mouillage (Povidone K30 + Alcool 96 %) est ajoutée progressivement et le tout est mélangé pendant 2 min.

Le mélange est séché à 45 °C jusqu'à obtention d'un taux d'humidité de 2,2 % à 3,0 %.

Le granulé séché est calibré (FREWITT) via une grille de 1,2 mm.

La Rifampicine et le granulé calibré sont mélangés pendant 10 min puis tamisés via la grille de 1,2 mm.

Le mélange ainsi obtenu et les excipients de compression de la phase externe suivants : amidon de maïs, crospovidone, lauryl sulfate de sodium et le stéarate de magnésium tamisés via une grille de 1,2 mm sont mélangés pendant 5 min.

La compression se fait sur une machine rotative, des poinçons de forme allongée 21 x 9 mm avec une barrette de sécabilité.

Les comprimés sont pelliculés avec de l'Opadry Pink (préparé à base d'alcool).

Contrôle de la qualité du procédé de fabrication

Le procédé de préparation objet de la présente invention a été soumis à des analyses de qualité permettant de déterminer si les principes actifs contenus dans la composition FDC-4 restent intacts (disponibilité in vitro : étude de la vitesse de dissolution des principes actifs) et si leur distribution chez les patients est préservée et est similaire aux produits références (bioéquivalence).

1- Etude de la vitesse de dissolution des principes actifs de la composition FDC-4 (étude *in vitro*)

La composition résultant du procédé de fabrication, faisant l'objet de cette invention, tel que décrit dans l'exemple 1, a été soumise à des tests de dissolution pour étudier l'intégrité in vitro et la cinétique de libération de chacun de ses quatre principes actifs contre celle des médicaments références disponibles sur le marché.

La Figure 1 illustre une étude comparative de la disponibilité in vitro (à l'aide d'un test de dissolution) de l'isoniazide dans la composition obtenue dans le cadre de la présente invention conformément à l'exemple 1 contre celle du produit référence Rimifon® (Isoniazide 150 mg. Laboratoires LAPHAL INDUSTRIES/CELGENE).

La Figure 2 illustre une étude comparative de la disponibilité in vitro (à l'aide d'un test de dissolution) de la pyrazinamide dans la composition obtenue dans le cadre de la présente invention conformément à l'exemple 1 contre celle du produit référence Pirilène® (Pyrazinamid 500 mg. SANOFI AVENTIS).

La Figure 3 illustre une étude comparative de la disponibilité in vitro (à l'aide d'un test de dissolution) de la rifampicine dans la composition obtenue dans le cadre de la présente invention conformément à l'exemple 1 contre celle du produit référence Rifadine® (Rifampicine 300 mg. SANOFI AVENTIS).

La Figure 4 illustre une étude comparative de la disponibilité in vitro (à l'aide d'un test de dissolution) de l'ethambutol dans la composition obtenue dans le cadre de la présente invention conformément à l'exemple 1 contre celle du produit référence Myambutol® (Ethambutol 400 mg. GENOPHARM).

Les figures 1, 2, 3 et 4 montrent une superposition presque parfaite des courbes de dissolution des quatre principes actifs de la composition FDC-4 selon l'invention avec les courbes de dissolution de leurs références respectives, démontrant ainsi la capacité de ce procédé de fabrication à conserver l'intégrité des principes actifs de la composition.

2- Bioéquivalence (étude *in vivo*)

L'étude de bioéquivalence a été réalisée au laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

La composition résultant du procédé de fabrication, faisant l'objet de cette invention, a été aussi soumise à une étude pharmacocinétique afin de comparer la distribution de la rifampicine issue de ladite composition avec celle d'un produit référence et ce, chez 24 sujets volontaires sains.

La Figure 5 illustre la bioéquivalence, obtenue chez 24 sujets volontaires sains, de la rifampicine issue de la combinaison FDC-4 du produit ERIP-K4® (LOT n° 9333), réalisé selon le procédé de l'exemple 1 décrit ci-dessus, avec la rifampicine du produit référence Rifadine® ( Laboratoires AVENTIS ).

La figure 5 ainsi que les analyses statistiques réalisées sur les différents paramètres pharmacocinétiques (AUC, Cmax et Tmax)* (Cf. Tableau 1) démontrent que la composition résultant du procédé de fabrication de cette invention est bioéquivalente au médicament référence testé.

Tableau 1 : Moyennes des paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine plasmatique chez 24 sujets volontaires sains après administration de ERIP-K4® et la référence

Forme A : ERIP-K4® : composition selon la présente invention

Forme B : Référence RIFADINE Laboratoires AVENTIS

| Paramètres | $AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml) | $AUC_{0-t}$ (ng.h/ml) | Cmax (ng/ml) | Tmax (heure) |
|---|---|---|---|---|
| Moyenne A | 29687 ± 13624 | 21859 ± 8427 | 4538 ± 1632 | 2.29 ± 1.20 |
| Moyenne B | 32559 ± 14707 | 23590 ± 7381 | 5067 ± 1466 | 2.04 ± 1.00 |

*Paramètres pharmacocinétiques:

-AUC: surface sous la courbe des concentrations plasmatiques;

-Cmax: concentration plasmatique maximale expérimentale;

-Tmax: temps auquel la concentration plasmatique maximale est observée.

Ainsi, les résultats de ces études montrent bien que le procédé de préparation objet de la présente invention garantit l'intégrité des quatre principes actifs de la composition obtenue (FDC) (Cf. Figures 1, 2, 3 et 4), et que la composition pharmaceutique obtenue est thérapeutiquement efficace puisqu'elle garantit la biodisponibilité de la rifampicine chez les patients traités (Cf. Figure 5).

# REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique sous forme de comprimé contenant en association la rifampicine, l'isoniazide, et la pyrazinamide, et éventuellement l'ethambutol ou un de ses sels, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- granulation humide de l'isoniazide, la pyrazinamide et éventuellement l'ethambutol par mouillage avec au moins un liant dissous dans un solvant organique volatile, pour obtenir des grains,
- séchage des grains,
- addition de la rifampicine,
- suite à l'ajout de la rifampicine ou lors de l'ajout de la rifampicine, addition d'excipients de compression tels que des lubrifiants, des désintégrants et éventuellement des aromatisants, suite à l'ajout de la rifampicine ou lors de l'ajout de la rifampicine, puis
- compression pour obtenir des comprimés.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la rifampicine a une densité comprise entre 0,3 et 1, avantageusement entre 0,4 et 0,8.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le liant est choisi dans le groupe constitué par l'amidon de maïs prégélatinisé, le polyvinylpyrrolidone (PVP), la povidone, et leurs mélanges.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le solvant organique volatile est choisi dans le groupe constitué par l'éthanol, le dichlorométhane, et leurs mélanges.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le temps de mouillage est compris entre 1 et 5 minutes.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le séchage des grains est réalisé en lit d'air fluidisé, le temps de séchage étant avantageusement compris entre 20 min et 1 heure, typiquement entre 30 min et 45 min.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le séchage des grains est réalisé en étuve, avantageusement à une température de l'ordre de 40 à 50°C.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le temps de séchage des grains est compris entre 3 heures et 24 heures.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la première étape de granulation est réalisée en absence de sucres réducteurs, tels que le saccharose ou le lactose.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les lubrifiants sont choisis dans le groupe constitué par le laurylsulfate de sodium, le stéarate de magnésium, et leurs mélanges.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les désintégrants sont choisis dans le groupe constitué par l'amidon de maïs, la crospovidone, et leurs mélanges.

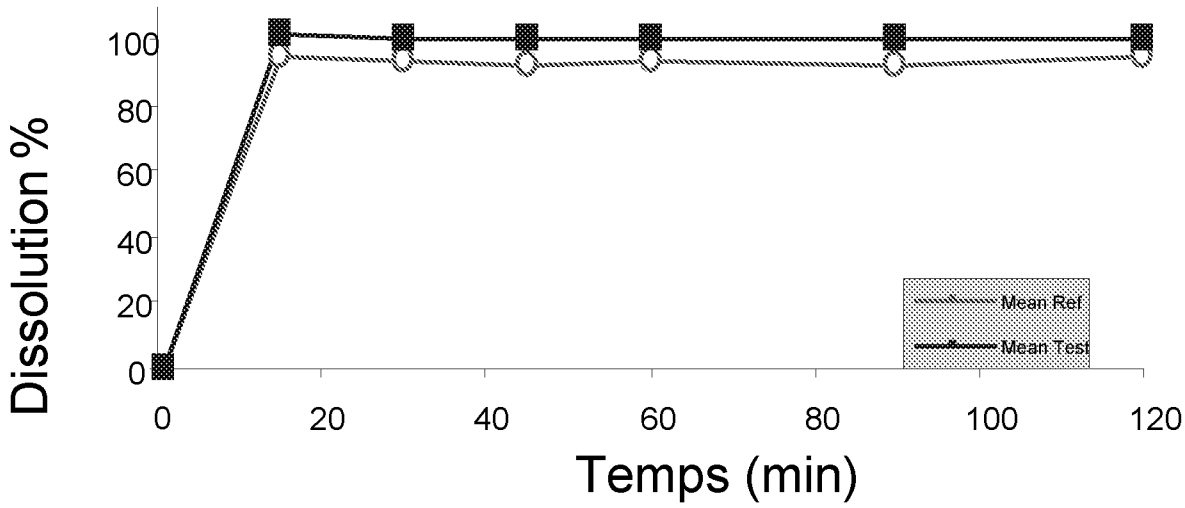



Figure 1

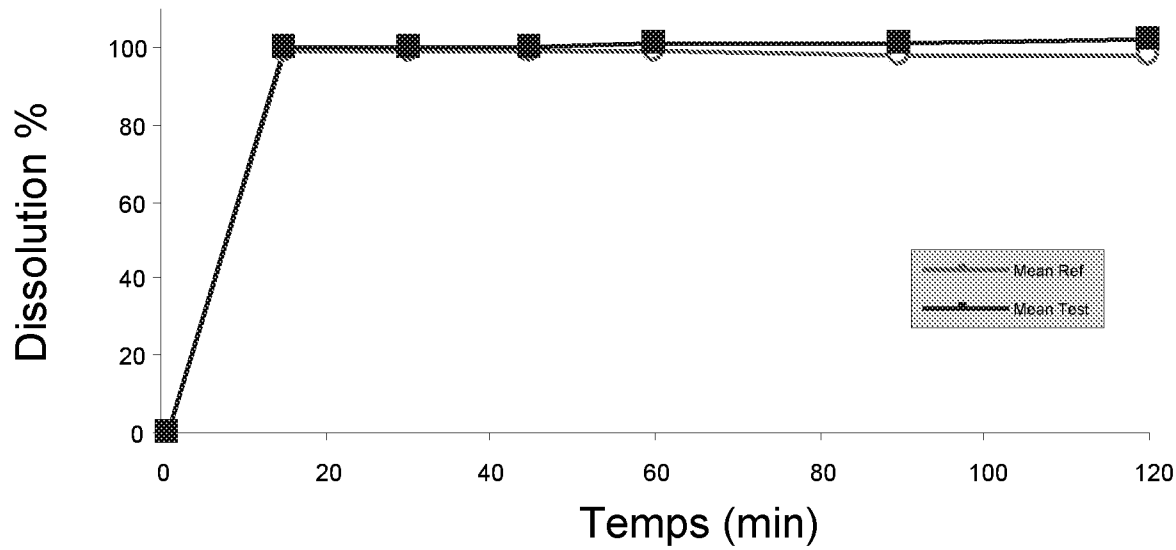



Figure 2

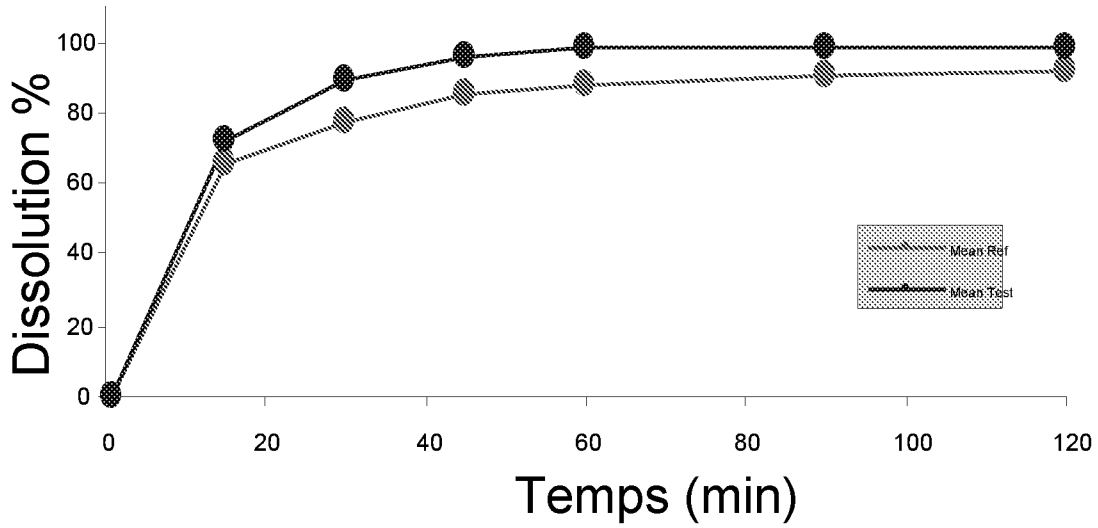



Figure 3

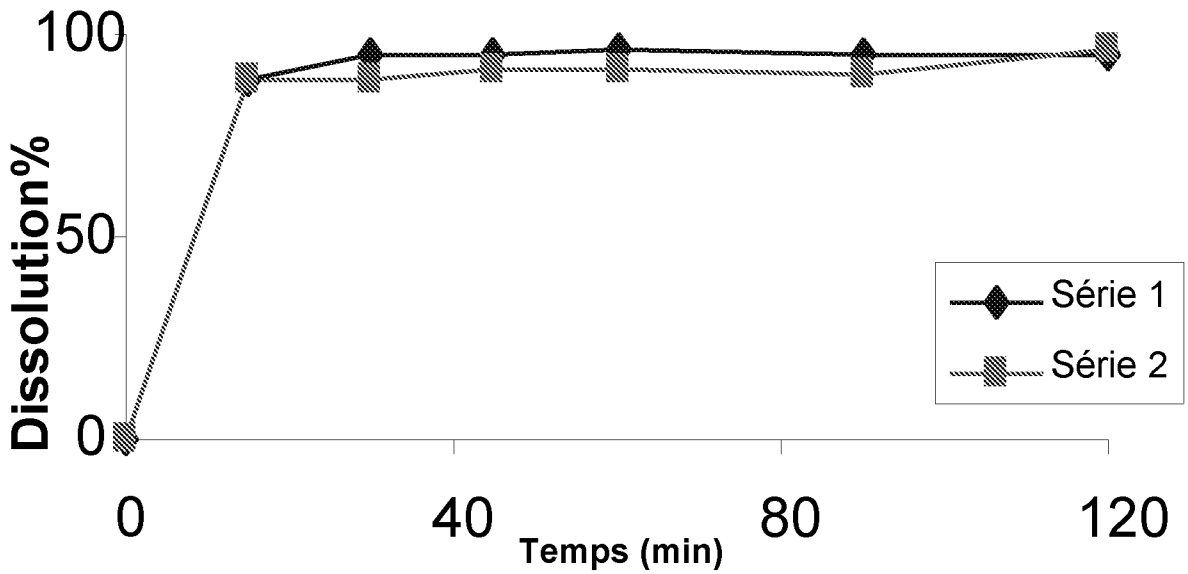



Figure 4

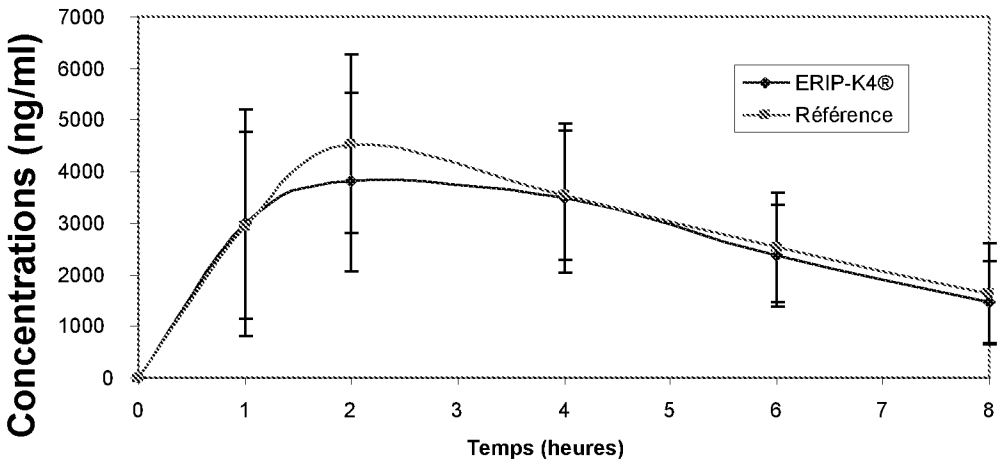

Concentrations (ng/ml)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Temps (heures)
ERIP-K4®
Référence

Figure 5