



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

(51) Classification internationale des brevets⁴ : A61K 9/26, 9/22	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 87/ 06130 (43) Date de publication internationale: 22 octobre 1987 (22.10.87)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR87/00121 (22) Date de dépôt international: 14 avril 1987 (14.04.87) (31) Numéro de la demande prioritaire: 61/87374 (32) Date de priorité: 16 avril 1986 (16.04.86) (33) Pays de priorité: JP (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABO- RATOIRES DELAGRANGE [FR/FR]; 1, avenue Pierre Brossolette, F-91380 Chilly-Mazarin (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : HATA, Takehisa [JP/JP]; 13-7, Nishikakiuchi, Terado-cho, Muko-shi, Kyoto (JP). YAMAGUCHI, Hisami [JP/JP]; 17-12-705, Mondoso, Nishinomiya-shi, Hyogo (JP). UEDA, Satoshi [JP/JP]; 246-16, Nitta, Kawanishi-shi, Hyogo (JP). KODANI, Masateru [JP/JP]; 2-2-10, Mi- dorigaoka, Ikeda-shi, Osaka (JP).		(74) Mandataire: GALLOCHAT, Alain; Laboratoires Dela- grange, 46, boulevard de Latour-Maubourg, F-75340 Paris Cédex 07 (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), BJ (brevet OAPI), CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CH (brevet européen), CM (brevet OAPI), DE (brevet européen), DK, FR (brevet euro- péen), GA (brevet OAPI), GB (brevet européen), IT (brevet européen), KR, LU (brevet européen), ML (brevet OAPI), MR (brevet OAPI), NL (brevet euro- péen), NO, SE (brevet européen), SN (brevet OAPI), SU, TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: MATRIX TYPE TABLETS (54) Titre: COMPRIMES A MATRICE (57) Abstract Matrix type tablets containing one or a plurality of active ingredients, one or a plurality of buffer substances and optionally pharmacologically acceptable excipients and lubricants. Said tablets are characterized by a prolonged release of the active ingredient independently of the pH of the dissolving medium. (57) Abrégé Comprimés à matrice contenant un ou plusieurs principes actifs, une ou plusieurs substances tampon et éventuellement des excipients pharmacologiquement acceptables et des lubrifiants. Ces comprimés permettent une libération prolongée du principe actif, indépendante du pH du milieu dissolvant.		

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.

AT	Autriche	FR	France	ML	Mali
AU	Australie	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BE	Belgique	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	IT	Italie	NO	Norvège
BJ	Bénin	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande				

COMPRIMES A MATRICE

La présente invention concerne des comprimés de type matrice, à diffusion prolongée, qui comprennent un ou plusieurs principes actifs et une ou plusieurs substances tampon.

Au cours des recherches pour la mise au point de médicaments à libération prolongée, on a déjà étudié des comprimés à matrice, préparés par mélange du principe actif avec des cires, des matériaux insolubles dans l'eau, tels les polymères hydrophobes, ou des polymères formant des gels puis compression du mélange.

On a également étudié des microcapsules, obtenues par enrobage de particules de principe actif, par exemple, par l'éthylcellulose ou les polymères acryliques.

Cependant, bien que l'effet de libération prolongée soit obtenu avec les comprimés à matrice de type classique, la vitesse de dissolution du médicament dépend de sa solubilité dans les liquides digestifs ce qui pose un problème dans le cas d'un médicament basique puisque sa vitesse de dissolution augmente dans le liquide gastrique mais diminue dans le liquide intestinal.

De plus, la cinétique de dissolution du médicament à partir de médicaments à matrice étant d'ordre 1, la quantité dissoute décroît avec le temps.

Dans l'intestin qui est une importante zone d'absorption des médicaments, la dissolution des comprimés à matrice est donc considérablement réduite, en particulier dans le cas des médicaments basiques, ce qui peut diminuer la durée d'action du médicament.

D'autre part, dans le cas d'un médicament acide, la vitesse de dissolution diminue dans le liquide gastrique alors qu'elle augmente dans le liquide intestinal.

Un médicament acide étant difficilement dissous dans l'estomac, il peut donc arriver que son effet tarde à se manifester, en particulier dans le cas où il est absorbé après un repas et reste longtemps dans l'estomac.

On a donc cherché une solution aux problèmes décrits ci-dessus, ce qui a conduit à la découverte des comprimés à matrice de la présente invention.

On a trouvé que, dans les comprimés à matrice contenant une substance tampon, cette substance bien que facilement dissoute, était retenue pendant longtemps dans les pores de la matrice, assurant ainsi un pH constant dans les pores.

On en a donc déduit qu'il était possible de dissoudre un médicament de façon continue et indépendante du pH du liquide digestif et aussi que l'on pouvait faire varier à volonté la vitesse de dissolution du médicament, en modifiant la composition du milieu tampon.

A titre d'exemples de médicaments basiques qui peuvent être utilisés selon la présente invention, on peut citer le métoclopramide, le sulpiride, le metoprolol, le tiapride, la zotepine, la cibenzoline, la cimetidine, la cinnarizine, l'ephedrine, l'atropine, la pyridoxine et la codéine.

A titre d'exemples de médicaments acides, on peut citer le diclofenac, les antibiotiques (par exemple pénicillines, cephalosporines).

La présente invention s'applique plus particulièrement aux médicaments basiques.

Les substances tampon utilisées selon la présente invention sont des composés physiologiquement acceptables. On peut utiliser en particulier l'acide citrique, l'acide tartique, l'acide borique ou leurs sels, les phosphates primaire, secondaire ou tertiaire (par exemple phosphates de sodium ou de potassium), les acides aminés, comme la glycine, ou leurs sels, le chlorure d'ammonium, le chlorure de potassium, l'acétate de sodium ou un mélange de ces composés.

On peut également utilisé ces composés sous forme d'hydrates.

Les comprimés à matrice de la présente invention peuvent être préparés selon le procédé classique en mélangeant le principe actif et les substances tampon dans le constituant de la matrice puis en comprimant le mélange.

On peut également utiliser des excipients tels que lactose, sucrose, mannitol, amidons et des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium.

Les constituants de la matrice peuvent être choisis par exemple, parmi les cires (cire de carnauba, cire d'abeille, lanoline, huile de soja hydrogénée, huile de ricin hydrogénée, suif de boeuf hydrogéné, alcools supérieurs, paraffines), les polymères hydrophobes (par exemple, l'éthylcellulose), les polymères formant des gels (par exemple, carboxyméthylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, polysaccharides, agar, collagène).

Pour préparer les comprimés de l'invention, on peut également faire fondre une cire constituant la matrice ou dissoudre un polymère dans un solvant approprié, ajouter le principe actif, les substance tampon et éventuellement des excipients, malaxer, sécher et tamiser pour obtenir des particules, puis ajouter un lubrifiant et comprimer le mélange.

La teneur en substances tampon correspond à la quantité qui permet de maintenir l'effet tampon pendant toute la durée de libération du médicament à partir des comprimés.

De plus, le rapport de la quantité de substances tampon à la quantité de principe actif dans les comprimés dépend des vitesses de diffusion de ces deux types de constituants.

On peut donc déterminer la quantité de substance tampon nécessaire d'après la quantité de principe actif et ses propriétés mais en général, on obtient le résultat désiré en utilisant 1 à 10 parties en poids (de préférence 1 à 5 parties en poids) de substances tampon pour 1 partie en poids de principe actif.

La quantité des constituants de la matrice n'est pas très précise. Elle peut être déterminée par exemple, d'après les quantités et les propriétés des substances tampon et des médicaments utilisés ou du temps de libération souhaité.

On choisit en général une quantité correspondant à 20-80 %, de préférence 40-60 %, du poids du comprimé.

Selon la méthode décrite précédemment, on a préparé des comprimés ayant la composition suivantes, pour un comprimé :

Exemple 1 :

metoclopramide base	15,6 mg
acide citrique, monohydrate (substance tampon)	26 mg
paraffine	130 mg
lactose	78 mg
stéarate de magnésium	10,4 mg
	260 mg

Exemple 2 :

metoclopramide, base	15,6 mg
acide citrique, monohydrate (substance tampon)	13 mg
phosphate disodique, anhydre (substance tampon)	13 mg
paraffine	130 mg
lactose	78 mg
stéarate de magnésium	10,4 mg
	260 mg

Exemple 3 :

metoclopramide base	15,6 mg
phosphate disodique, anhydre (substance tampon)	26 mg
phosphate dipotassique, anhydre (substance tampon)	26 mg
paraffine	130 mg
lactose	52 mg
stéarate de magnésium	10,4 mg
	260 mg

Composition de référence :

metoclopramide base	15,6 mg
paraffine	130 mg
lactose	104 mg
stéarate de magnésium	10,4 mg
	260 mg

La vitesse de libération du principe actif dans des liquides gastrique et intestinal artificiels a été étudiée selon la méthode décrite dans la pharmacopée japonaise, 10ème édition (méthode Paddle).

- Essai de dissolution 1 :

conditions : 900 ml de liquide (pH = 1,2), 37°C, 100 r.p.m.

- Essai de dissolution 2 :

conditions : 900 ml de liquide (pH = 6,8), 37°C, 100 r.p.m.

Par ces méthodes, on a étudié la vitesse de dissolution des comprimés suivants :

A : comprimé de l'exemple 1.

B : comprimé de l'exemple 2.

C : comprimé de l'exemple 3.

D : comprimé de référence.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Comprimé	Essai	Taux de dissolution (%)							
		0,25hr	0,5hr	1hr	1,5hr	2hr	3hr	5hr	7hr
A	1	22,4	29,3	38,5	44,6	49,7	58,0	71,1	81,5
	2	19,0	26,6	36,4	44,6	50,3	59,9	72,5	80,6
B	1	20,0	27,7	34,0	39,7	44,4	51,9	63,7	71,7
	2	17,4	24,2	33,6	40,4	45,8	54,4	65,9	75,0
C	1	14,8	20,9	28,6	34,2	38,8	46,4	58,2	66,8
	2	15,0	20,5	26,6	33,6	41,1	49,1	58,5	68,1
D	1	18,1	24,5	34,4	40,1	46,4	55,2	68,5	79,9
	2	11,4	14,8	19,1	22,7	25,8	30,3	39,3	44,3

D'après les résultats obtenus, il apparaît que l'on obtient, avec les comprimés à matrice de la présente invention, une libération prolongée du principe actif qui est indépendante du pH du milieu de dissolution contrairement à la libération à partir de comprimés ne contenant pas de substance tampon (essai de dissolution D). Il apparaît également que l'on peut contrôler la vitesse de libération du principe actif en changeant la nature et/ou les proportions des substances tampon.

REVENDECATIONS

- 1) Comprimés à matrice, permettant une libération prolongée du médicament, caractérisés en ce qu'ils contiennent un ou plusieurs principes actifs et une ou plusieurs substances tampon.
- 2) Comprimés selon la revendication 1, caractérisés en ce que le principe actif est un composé basique.
- 3) Comprimés selon les revendications 1 et 2, caractérisés en ce que le principe actif est le métoclopramide base.
- 4) Comprimés selon les revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils contiennent 1 à 10 parties en poids de substances tampon par partie en poids de principe actif.
- 5) Procédé de préparation de comprimés selon les revendications 1 à 4, qui consiste à mélanger le principe actif, les substances tampon, le constituant de la matrice et éventuellement des excipients pharmacologiquement acceptables puis à comprimer le mélange.
- 6) Procédé de préparation de comprimés selon les revendications 1 à 4, qui consiste à faire fondre ou à dissoudre le constituant de la matrice, à ajouter le principe actif, les substances tampon et éventuellement des excipients pharmacologiquement acceptables, à malaxer le mélange, à sécher et tamiser pour obtenir des particules, puis à mélanger avec un lubrifiant et enfin à comprimer le mélange.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 87/00121

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁴ : A 61 K 9/26; A 61 K 9/22		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl ⁴	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	EP, A, 0121901 (BOEHRINGER INGELHEIM LTD) 17 October 1984 see page 2, line 19 - page 6, line 11	1, 2, 4, 5
Y	--	3, 6
Y	FR, A, 2150931 (BEECHAM GROUP LTD) 13 April 1973 see page 1, lines 1-4; page 1, line 33 - page 5, line 37; claims	3, 6
X	GB, A, 2025227 (BOEHRINGER INGELHEIM) 23 January 1980 see page 7, example 9; page 8, lines 115-127	1, 2, 4, 5
X	GB, A, 997914 (NEISLER LAB.) 14 July 1965 see entire document	1, 2, 4, 5
	--	
	./.	
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "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 "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		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
29 June 1987 (29.06.87)	28 July 1987 (28.07.87)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	FR, A 2223047 (A/S ALFRED BENZON) 25 October 1974 sée page 4, lines 15-21, example B; claims -----	1,2,5

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/FR 87/00121 (SA 16922)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 08/07/87

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0121901	17/10/84	AU-A- 2660984	11/10/84
		JP-A- 60034906	22/02/85
		CA-A- 1219216	17/03/87
FR-A- 2150931	13/04/73	BE-A- 787973	26/02/73
		GB-A- 1384887	26/02/75
GB-A- 2025227	23/01/80	BE-A- 877706	14/01/80
		NL-A- 7905484	17/01/80
		FR-A- 2430766	08/02/80
		DE-A- 2831164	24/01/80
		LU-A- 81503	08/08/80
		AU-A- 4894779	24/01/80
		JP-A- 55019257	09/02/80
		CA-A- 1126156	22/06/82
		US-A- 4361546	30/11/82
		SE-A- 7906119	13/07/79
		US-A- 4459279	10/07/84
		US-A- 4578264	25/03/86
		DE-A- 2836356	28/02/80
		DE-A- 2836357	28/02/80
		DE-A- 2836358	28/02/80
		DE-A- 2836355	28/02/80
		DE-A- 2836388	28/02/80
		DE-A- 2836447	28/02/80
		DE-A- 2836419	28/02/80
		DE-A- 2836387	28/02/80
GB-A- 997914		None	
FR-A- 2223047	25/10/74	NL-A- 7404134	01/10/74
		DE-A, B 2414868	10/10/74
		AU-A- 6726974	02/10/75
		GB-A- 1468172	23/03/77
		CH-A- 585556	15/03/77
		CA-A- 1029658	18/04/78
		JP-A- 50029729	25/03/75
		SE-B- 413578	09/06/80

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 87/00121

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB ⁴ : A 61 K 9/26; A 61 K 9/22		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁴	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
X	EP, A, 0121901 (BOEHRINGER INGELHEIM LTD) 17 octobre 1984 voir page 2, ligne 19 - page 6, ligne 11	1, 2, 4, 5
Y	--	3, 6
Y	FR, A, 2150931 (BEECHAM GROUP LTD) 13 avril 1973 voir page 1, lignes 1-4; page 1, ligne 33 - page 5, ligne 37; revendications	3, 6
*	--	
X	GB, A, 2025227 (BOEHRINGER INGELHEIM) 23 janvier 1980 voir page 7, exemple 9; page 8, lignes 115-127	1, 2, 4, 5
	--	
X	GB, A, 997914 (NEISLER LAB.) 14 juillet 1965 voir le document en entier	1, 2, 4, 5
	--	
	./.	
* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹ « 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 cité 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 postérieurement à la date de dépôt international ou à 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 « 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		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
29 juin 1987	28 JUL 1987	
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire autorisé M. VAN MOL	

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)
Catégorie	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
X	FR, A, 2223047 (A/S ALFRED BENZON) 25 octobre 1974 voir page 4, lignes 15-21, exemple B; revendications -----	1,2,5

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/FR 87/00121 (SA 16922)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08/07/87

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
EP-A- 0121901	17/10/84	AU-A- 2660984	11/10/84
		JP-A- 60034906	22/02/85
		CA-A- 1219216	17/03/87
FR-A- 2150931	13/04/73	BE-A- 787973	26/02/73
		GB-A- 1384887	26/02/75
GB-A- 2025227	23/01/80	BE-A- 877706	14/01/80
		NL-A- 7905484	17/01/80
		FR-A- 2430766	08/02/80
		DE-A- 2831164	24/01/80
		LU-A- 81503	08/08/80
		AU-A- 4894779	24/01/80
		JP-A- 55019257	09/02/80
		CA-A- 1126156	22/06/82
		US-A- 4361546	30/11/82
		SE-A- 7906119	13/07/79
		US-A- 4459279	10/07/84
		US-A- 4578264	25/03/86
		DE-A- 2836356	28/02/80
		DE-A- 2836357	28/02/80
		DE-A- 2836358	28/02/80
		DE-A- 2836355	28/02/80
		DE-A- 2836388	28/02/80
		DE-A- 2836447	28/02/80
		DE-A- 2836419	28/02/80
		DE-A- 2836387	28/02/80
GB-A- 997914		Aucun	
FR-A- 2223047	25/10/74	NL-A- 7404134	01/10/74
		DE-A, B 2414868	10/10/74
		AU-A- 6726974	02/10/75
		GB-A- 1468172	23/03/77
		CH-A- 585556	15/03/77
		CA-A- 1029658	18/04/78
		JP-A- 50029729	25/03/75
		SE-B- 413578	09/06/80

Pour tout renseignement concernant cette annexe :
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82