



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2008/04/24  
(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2008/10/01  
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2012/04/17  
(30) Priorité/Priority: 2008/03/21 (FR08/01561)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 9/44* (2006.01),  
*A61K 31/64* (2006.01), *A61K 9/22* (2006.01),  
*A61P 3/10* (2006.01), *A61K 47/04* (2006.01),  
*A61K 47/26* (2006.01), *A61K 47/36* (2006.01),  
*A61K 47/38* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:  
FONKNECHTEN, GILLES, FR;  
GENTY, PATRICK, FR;  
PEAN, JEAN-MANUEL, FR;  
WUTHRICH, PATRICK, FR

(73) Propriétaire/Owner:  
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) Agent: NORTON ROSE CANADA  
S.E.N.C.R.L., S.R.L./LLP

(54) Titre : FORME GALENIQUE SECABLE PERMETTANT UNE LIBERATION MODIFIEE DU PRINCIPE ACTIF  
(54) Title: SCORED DOSAGE FORM ALLOWING MODIFIED RELEASE OF THE ACTIVE INGREDIENT

(57) Abrégé/Abstract:

Forme galénique sécable à libération modifiée de principe actif dont la forme galénique non subdivisée et une fraction de ladite forme obtenue par subdivision ont un profil de dissolution identique.

## **RESUME**

Forme galénique sécable à libération modifiée de principe actif dont la forme galénique non subdivisée et une fraction de ladite forme obtenue par subdivision ont un profil de dissolution identique.

Médicaments.

## FORME GALENIQUE SECABLE PERMETTANT UNE LIBERATION MODIFIEE DU PRINCIPE ACTIF

5 La présente invention s'inscrit dans le cadre de la recherche et de la mise  
au point de nouvelles formes galéniques de préparations pharmaceutiques.  
La présente invention concerne une forme galénique sécable permettant  
une libération modifiée du principe actif.

10 Les compositions pharmaceutiques à libération modifiée, telles que les  
libérations prolongées, retardées ou séquentielles, de la substance active  
sont connues depuis longtemps. Elles permettent, en particulier, d'éviter  
des pics sanguins de principe actif et d'obtenir une concentration sanguine  
régulière chez l'homme. Ceci consiste à réduire les effets indésirables  
15 de type hydroélectrolytiques et métaboliques liés aux variations des taux  
plasmatiques du principe actif. Une forme à libération modifiée est  
particulièrement avantageuse par rapport à une forme à libération  
immédiate en évitant, chez certains sujets, l'obtention de concentrations  
sanguines de principe actif importantes et de courte durée dont l'effet peut  
20 s'avérer néfaste dans le traitement de certaines pathologies.

25 Une forme galénique sécable, tel qu'un comprimé sécable, a des  
caractéristiques, telles que des barres de cassures, permettant le  
fractionnement de cette forme galénique et aboutissant à des fractions de  
masses pratiquement égales contenant des quantités pratiquement égales  
de la substance active. La subdivision d'un comprimé constitue un  
problème classique et néanmoins récurrent en galénique. On trouve  
couramment des comprimés portant des rainures de ruptures permettant  
une cassure facile ainsi que l'obtention de doses de fractionnement  
30 contenant une quantité exacte et égale de principe actif.

La présente invention a pour but de conférer à une même forme galénique des propriétés classiques et néanmoins antagonistes que sont la qualité d'être sécable et la libération modifiée.

5 L'association des propriétés de sécabilité et de libération prolongée au sein d'une même forme galénique est explicitement déconseillée dans la directive CPMP/QWP/604/96 de l'EMA, l'Agence Européenne du Médicament « C'est une mauvaise pratique de subdiviser les formes à libération prolongée mais cela pourrait être justifié dans des cas  
10 exceptionnels. ».

En effet, des comprimés présentant des rainures de rupture relativement profondes permettent une rupture plus facile desdits comprimés et un dosage exact de la substance active dans chaque dose fractionnaire.  
15 Cependant, ces comprimés sécables aux rainures de rupture profondes utilisés en doses fractionnaires présentent une augmentation importante de leurs surfaces pouvant atteindre 20% de la surface totale, correspondant à la surface de rupture. Cette augmentation significative de surface, dans le cas des doses fractionnaires, a pour effet de profondément perturber les  
20 caractéristiques de libération de la substance active. En conséquence, avec une surface totale considérablement agrandie par la subdivision, la libération modifiée de la substance active des doses fractionnaires est modifiée au point que lesdites doses fractionnaires ne possèdent plus ou ne possèdent plus qu'en partie les propriétés voulues en particulier une  
25 libération modifiée linéaire. En conséquence, l'utilisation de comprimés sécables présentant des rainures de rupture relativement profondes entraîne une incertitude de propriétés et d'efficacité qui n'est pas acceptable pour le patient.

30 Des solutions galéniques ont été envisagées afin de pallier aux problèmes liés à la subdivision des formes galéniques à libération modifiée.

En particulier, une forme originale de comprimés sécables à libération modifiée a été développée afin que l'augmentation de la surface totale due aux surfaces de rupture soit aussi faible que possible à la subdivision (FR 2 462 908). Ce comprimé de forme oblongue a des proportions relatives longueur/largeur/hauteur précises de 2.5 à 5 / 0.9 à 2 / 1. De plus, la  
5 largeur représente au maximum les 2/3 de la longueur et la profondeur totale des rainures est ajustée entre 1/3 à 1/2 de la hauteur de sorte que le produit d'une surface de rupture par le nombre des fragments possibles constitue au maximum 15% de la surface extérieure du comprimé non  
10 subdivisé. Cependant, en raison de la facilité accrue de rupture de ces comprimés sécables, compte-tenu de la faible surface des surfaces de rupture, lesdits comprimés ont tendance à la rupture au niveau de la barrette de sécabilité, phénomène délétère au cours du processus industriel.

15

La présente invention a donc pour but de proposer une stratégie alternative permettant de contourner les problèmes inhérents au développement de comprimés sécables à libération modifiée déjà disponibles, en vue de remédier, au moins en partie aux inconvénients liés à la subdivision des  
20 comprimés en dose fractionnaire. Cette stratégie alternative est fondée sur l'originalité de la composition pharmaceutique de la forme galénique.

La présente invention a pour objet une forme galénique sécable, par exemple un comprimé sécable, à libération modifiée comprenant un ou  
25 plusieurs principes actifs et les excipients suivants : un polymère dérivé de cellulose et un liant. Cette nouvelle forme galénique se caractérise par le fait qu'elle présente un profil de dissolution identique qu'elle ait été subdivisée ou non. Par exemple, le comprimé sécable à libération prolongée dans sa forme non subdivisée et une fraction de ladite forme  
30 obtenue par subdivision ont un profil de dissolution identique.

La présente invention est illustrée sans pour autant être limitée par les figures et exemples suivants :

Figure 1 : Cinétique de dissolution comparée d'un comprimé entier et d'un demi comprimé selon l'invention.

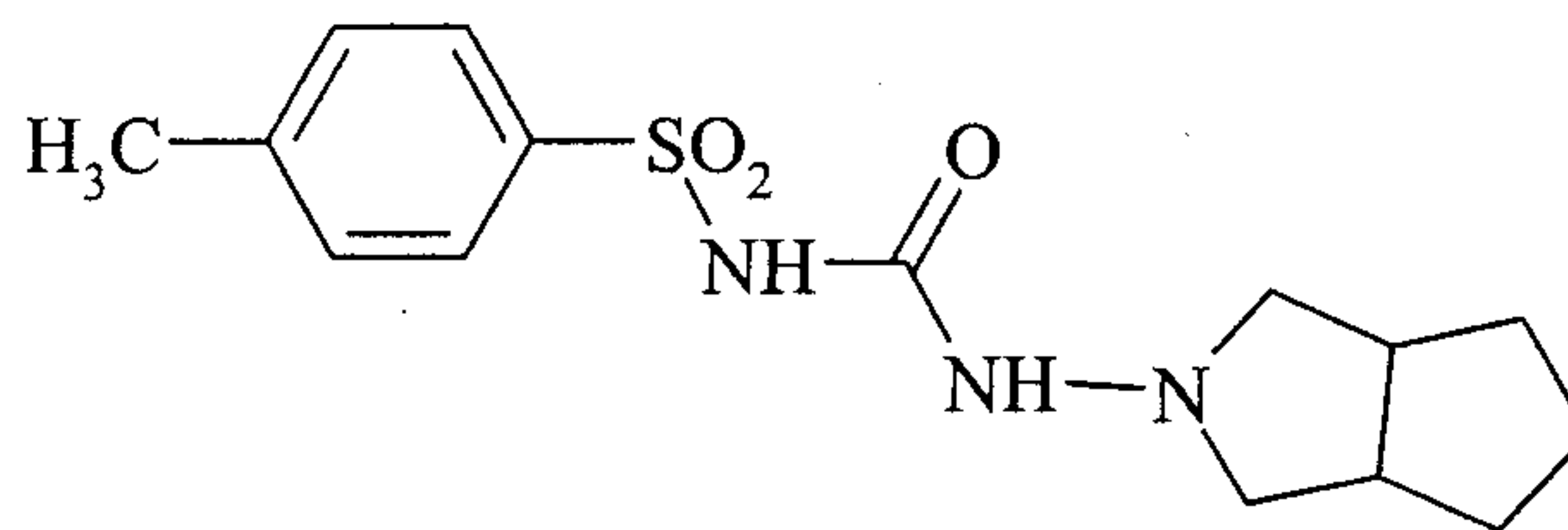
Dans le contexte de l'invention on entend par « profil de dissolution identique » des cinétiques de dissolution ayant des coefficients de variations sans différence statistiques entre eux. Les cinétiques de dissolution in vitro identiques selon l'invention donnent des cinétiques plasmatiques identiques.

L'expression « principe actif » selon l'invention comprend le principe actif en tant que tel ou un de ses hydrates, formes cristallines, et sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Selon l'invention, l'expression « substance active » ou « principe actif » concerne, de manière non limitative, les familles thérapeutiques suivantes : antibiotiques, cardiovasculaires, analgésiques, anti-coagulants, anti-thrombotiques, vasoconstricteurs, vasodilatateurs, anti-tumoraux, hyper- et hypo-glycémiant, anti-inflammatoires, anti-arythmiques, anti-cholestérolémiant, vitamines, minéraux, chacun de ces principes actifs pouvant être associé entre eux.

De préférence, le principe actif selon l'invention est un hypoglycémiant, en particulier un antidiabétique. De préférence encore le principe actif est un dérivé de sulfonylurée.

De manière préférée, le principe actif utilisé dans l'invention est le gliclazide de formule (I) :



Le gliclazide est un dérivé de sulphonylurée reconnu pour ses propriétés antidiabétiques.

25

La posologie unitaire de gliclazide peut varier selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité du diabète. D'une façon générale, elle

s'échelonne entre 30 et 120mg, en une seule prise, pour un traitement journalier. Le pourcentage de gliclazide, au sein d'une forme galénique, est compris entre 12 et 40% de la masse totale du comprimé.

Les formulations existantes jusqu'à présent consistaient en :

- 5                   - un comprimé à libération immédiate dosé à 80mg ; et
- un comprimé matriciel dosé à 30mg de gliclazide. Ce comprimé permet de respecter la posologie unitaire qui s'échelonne entre 30 et 120 mg, en une seule prise journalière, correspondant à l'absorption de 1 à 4 comprimés dosés à 30 mg. Ce comprimé de gliclazide administré sous la forme d'une matrice hydrophile décrite dans le brevet EP 1 148 871 permet une libération prolongée et contrôlée du principe actif sans influence du pH sur la cinétique de dissolution *in vitro* de ladite matrice. Cette forme à libération prolongée de gliclazide permet d'assurer des taux plasmatiques réguliers ainsi que des variations  $C_{max}$ - $C_{min}$  faibles

10                   Le schéma posologique recommandé pour le gliclazide consiste à administrer dans une première période du gliclazide à une dose de 30mg puis dans une deuxième période du gliclazide une dose de 60mg, dose de traitement administrée à la majorité des patients. Par ailleurs, des patients plus gravement atteints par la maladie doivent être traités à des doses de 90mg voire 120mg de gliclazide.

20                   De manière très avantageuse par rapport aux formulations existantes, la présente invention consistant en un comprimé matriciel sécable à libération prolongée de gliclazide 60mg assure une meilleure observance du traitement en limitant le nombre de comprimés à prendre de la part du patient et permet également d'optimiser la fabrication des médicaments sur une unique ligne de production.

25                   

30                   Dans la formule, le polymère dérivé de cellulose a pour fonction de former la matrice assurant, entre autre, la libération modifiée du principe actif. La

libération du principe actif se fait à la fois par diffusion et par érosion de la matrice et permet en particulier une libération prolongée du principe actif.

5 Au sens de l'invention, les dérivés de celluloses ou polymères cellulosiques sont par exemple l'éthylcellulose, la méthylcellulose, l'acétate de cellulose, l'acétate phtalate de cellulose, l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose.

10 Les dérivés de cellulose préférés selon l'invention sont : l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose.

15 De préférence, le comprimé selon l'invention comprend un dérivé de cellulose de faible viscosité. De manière encore préférée, le comprimé selon l'invention comprend de l'hydroxypropylméthylcellulose ou HPMC.

20 Les HPMC sont des polymères disponibles dans le commerce, connus de l'homme du métier et habituellement utilisés dans le domaine de la formulation des médicaments. Notons que ces polymères sont notamment commercialisés sous la marque Methocel™ et Metolose™.

Une HPMC de viscosité élevée peut être choisie parmi Methocel K15M™ et Methocel K100M™, dont des solutions aqueuses à 2% en poids présentent des viscosités respectives de 15000 et 100000 cP.

25 Une HPMC de viscosité moyenne peut être choisie parmi Methocel E4M™, Methocel K4M™ et Methocel K4MCR™, dont des solutions aqueuses à 2 % en poids présentent une viscosité de 4000 cP.

30 Une HPMC de faible viscosité peut être choisie parmi Methocel E5™, Methocel E5 LV™, Methocel E15 LV™, Methocel E50 LV™, Methocel K100 LV™ et Metolose 90SH100™, dont des solutions aqueuses à 2 % en poids présentent des viscosités respectives de 5, 5, 15, 50, 100 et 50 cP.

Dans la composition pharmaceutique selon l'invention le liant sert à agglutiner entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression.

5 L'invention porte, de préférence, sur les liants compris dans la liste suivante : solution de saccharose, de glucose ou de sorbitol, sirop de glucose, de préférence la maltodextrine, gomme arabique, adragante, méthylcellulose, carboxyméthylcellulose, gélatine, amidons, PEG 4000 et 6000, polyvidone (PVP) et HPMC de très faible viscosité.

10 De manière préférée, le comprimé selon l'invention comprend de la maltodextrine, de la polyvidone ou une HPMC de très faible poids moléculaire en tant que liant de la présente forme galénique.

15 La présente invention concerne donc de préférence un comprimé sécable à libération prolongée comprenant : a) du gliclazide, un dérivé de cellulose, de la maltodextrine ou b) du gliclazide, un dérivé de cellulose, de la polyvidone ou c) du gliclazide, un dérivé de cellulose, une HPMC de faible à très faible poids moléculaire.

20 Dans un mode de réalisation préféré, le comprimé selon l'invention comprend également un hydrophylisant. Conformément à l'acception usuelle, on entend par hydrophylisant toute substance capable de faciliter la pénétration d'eau dans la matrice afin de rapidement former un gel. Dans le contexte de l'invention les hydrophylisants sont compris dans la liste  
25 suivante : silice colloïdale, polysorbate, ester de sorbitol. Avantageusement, le comprimé selon l'invention comprend de la silice colloïdale en tant qu'hydrophylisant de la présente forme galénique. Le pourcentage de silice colloïdale comme hydrophylisant dans le comprimé selon l'invention est compris entre 0.1% et 5% de la masse totale du  
30 comprimé.

La présente invention porte en particulier sur un comprimé sécable à libération prolongée comprenant du gliclazide, un dérivé de cellulose, de la maltodextrine et de la silice colloïdale.

- 5 La présente invention porte également sur un comprimé comprenant, outre les principes actifs et les excipients déjà décrits,
- au moins un diluant ou agent de charge tel que le lactose monohydraté, manitol, polyols, cellulose non substituée mais aussi les amidons et les sels minéraux, phosphate dicalcique ; et/ou
- 10 - au moins un lubrifiant en particulier un lubrifiant de compression tel que le stéarate de magnésium mais aussi les stéarates de calcium, de zinc et d'aluminium, le stéaryl fumarate de sodium ; et/ou
- au moins un agent de coulance tel que la silice colloïdale anhydre.
- 15 De préférence, l'invention concerne un comprimé sécable à libération modifiée comprenant entre 12% et 40% de principe actif de la masse totale du comprimé. De manière préférée, le comprimé sécable selon l'invention comprend également entre 10% et 60% de dérivés de cellulose de la
- 20 masse totale du comprimé. Tout particulièrement, le comprimé sécable selon l'invention comprend entre 2% et 15% de liant de la masse totale du comprimé.

Par ailleurs, le comprimé sécable selon l'invention porte une ou plusieurs rainures de rupture disposées sur une face ou sur les deux, perpendiculairement aux directions de la hauteur et de la longueur du comprimé. Les rainures de rupture pratiquées sur les deux faces sont de préférence en face les unes des autres ou encore alternées, et en outre de profondeur identique ou différente. Le comprimé sécable peut donc être fragmenté en deux ou plusieurs parties pré-déterminées. Il en résulte une

25 possibilité de dosage du médicament adaptée à la posologie spécifique liée à la pathologie ou au patient.

30

L'invention porte de manière préférée sur un comprimé sécable tel que 13  
à 27% de la quantité totale de substance active est libérée après 2 heures,  
32 à 52% de la quantité totale de substance active est libérée après 4  
5 heures et que plus de 85% de la quantité totale de substance active est  
libérée après 12 heures.

De manière préférée, le comprimé selon l'invention présente la formule  
unitaire (en mg/comprimé) et la formule en pourcentage suivantes :

10

L0014022 :

- gliclazide	60,00	18.7%
- lactose monohydraté	71,36	22.3%
- HPMC 100cP	160,00	50%
- maltodextrine	22,00	6.9%
- silice colloïdale anhydre	5,04	1.6%
- stéarate de magnésium	1,60	0.5%
Masse totale :	320,00	

La formulation suivante du comprimé selon l'invention est donnée en  
fonction d'une part, de la quantité en mg/masse totale de chaque composé  
15 et d'autre part, de la position en phase interne ou externe dudit composé :

L0014022 :

	Phase interne :	
	Gliclazide	60
5	Lactose	71.36
	HPMC 100cP	64
	Maltodextrin	22
	Silice colloïdale anhydre	4.4
10	Phase externe :	
	HPMC 100cP	96
	Stéarate de magnésium	1.6
	Silice colloïdale anhydre	0.64
15	Masse totale	320

L'invention s'étend au procédé de préparation par granulation humide d'un comprimé sécable tel que décrit supra, comprenant au moins les étapes suivantes :

- 20 a) mélange de gliclazide, de maltodextrine, de lactose monohydraté, d'une partie du dérivé de cellulose et d'une partie de la silice colloïdale ;
- b) après mélange réaliser le mouillage. La masse humide ainsi obtenue étant ensuite granulée, séchée puis calibrée ;
- 25 c) le granulé obtenu à l'étape b) constitue une phase interne et est mélangé à la partie restante du dérivé de cellulose de faible viscosité ;
- d) lubrification du granulé obtenu à l'étape c) au moyen de silice colloïdale et de stéarate de magnésium ;
- 30 e) compression du mélange lubrifié en utilisant des poinçons permettant la réalisation des rainures de rupture sur le comprimé.

L'invention s'étend également au procédé de préparation par compression directe d'un comprimé sécable tel que décrit supra, comprenant au moins les étapes suivantes :

- a) mélange de gliclazide, de maltodextrine, de lactose monohydraté, de dérivés de cellulose et d'une partie de la silice colloïdale ;
- b) lubrification du mélange obtenu à l'étape a) au moyen de silice colloïdale et de stéarate de magnésium ;
- c) compression du mélange lubrifié en utilisant des poinçons permettant la réalisation des rainures de rupture sur le comprimé.

5

L'invention s'étend enfin au procédé de préparation par granulation par compactage ou par granulation sèche d'un comprimé sécable tel que décrit supra, comprenant au moins les étapes suivantes :

10

a) mélange de gliclazide, de maltodextrine, de lactose monohydraté, d'une partie du dérivé de cellulose et d'une partie de la silice colloïdale ;

15

b) après mélange réaliser le compactage puis calibrée ;

c) le granulé obtenu à l'étape b) constitue une phase interne et est mélangé à la partie restante du dérivé de cellulose de faible viscosité ;

d) lubrification du granulé obtenu à l'étape c) au moyen de silice colloïdale et de stéarate de magnésium ;

20

e) compression du mélange lubrifié en utilisant des poinçons permettant la réalisation des rainures de rupture sur le comprimé.

25

De préférence, on obtient en fin de procédé des comprimés dont la dureté mesurée par écrasement diamétral va d'environ 60 à 75 N et dont le fractionnement à l'aide des rainures de rupture facilite l'observance du traitement.

30

De préférence les formes galéniques sécables à libération modifiée de gliclazide selon l'invention sont utilisées dans la fabrication de médicaments pour le traitement du diabète.

**Exemple 1 : Cinétique de dissolution**

Cet exemple compare la cinétique de libération in vitro de comprimés non-subdivisés et de doses fractionnaires selon l'invention. Les comprimés sont fabriqués selon le procédé de l'invention décrit supra.

5

10

Temps (heure)	L0014022	L0014022	L0014022	L0014022
	½ comprimé	½ comprimé	Comprimé entier	Comprimé entier
	% de PA libéré	Écart type	% de PA libéré	Écart type
0	0	0	0	0
0.5	4.34	0.33	3.61	0.95
1	9.93	0.57	8.68	1.05
2	22.38	1.07	20.25	2.09
4	47.8	1.78	43.77	3.54
8	90.17	2.87	84.64	3.26
12	98.58	2.93	99.1	0.8

## REVENDEICATIONS

1. Comprimé sécable à libération prolongé comprenant du gliclazide, un dérivé de cellulose dont le pourcentage est compris entre 50% et 60% de la masse totale du comprimé et un liant tel que le comprimé non subdivisé et une fraction dudit comprimé obtenu par subdivision ont un profil de dissolution identique.
2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dérivé de cellulose est l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose ou l'hydroxypropylméthylcellulose.
3. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisé en ce que le dérivé de cellulose est l'hydroxypropylméthylcellulose de faible viscosité.
4. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le liant est la maltodextrine, la polyvidone ou une hydroxypropylméthylcellulose de très faible viscosité.
5. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le comprimé comprend en outre un hydrophylisant.
6. Comprimé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'hydrophylisant est la silice colloïdale.
7. Comprimé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la silice colloïdale est une silice colloïdale anhydre et en ce que le liant est la maltodextrine.
8. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le pourcentage de gliclazide est compris entre 12% et 40% de la masse totale du comprimé.
9. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le pourcentage de liant est compris entre 2% et 15% de la masse totale du comprimé.

10. Comprimé sécable à libération modifiée caractérisé en ce qu'il comprend 18.7% de gliclazide, 22.3% de lactose monohydrate, 6.9% de maltodextrine, 50% d'hydroxypropylmethylcellulose, 0.5% de stéarate de magnésium et 1.6% de silice colloïdale anhydre, tel que le comprimé non subdivisé et une fraction dudit comprimé obtenu par subdivision ont un profil de dissolution identique.

11. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il porte une ou plusieurs rainures de ruptures perpendiculaires à la hauteur et à la longueur du comprimé.

12. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que 13 à 27% de la quantité totale du gliclazide est libérée après 2 heures, 32 à 52% de la quantité totale du gliclazide est libérée après 4 heures et que plus de 85% de la quantité totale du gliclazide est libérée après 12 heures.

13. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 destiné au traitement du diabète.

14. Procédé de fabrication d'un comprimé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un procédé par granulation humide, granulation par compactage ou compression directe.

15. Comprimé sécable à libération modifiée comprenant du gliclazide, un dérivé de cellulose dont le pourcentage est compris entre 50% et 60% de la masse totale du comprimé et un liant tel que le comprimé non subdivisé et une fraction dudit comprimé obtenu par subdivision ont un profil de dissolution similaire, *in vitro*, durant une période de 12 heures suivant le début d'une dissolution.

Figure 1

