

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 18.07.03.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.01.05 Bulletin 05/03.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *LES LABORATOIRES SERVIER
Société anonyme — FR.*

⑦② Inventeur(s) : *WUTHRICH PATRICK, ROLLAND
HERVE et JULIEN MARC.*

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

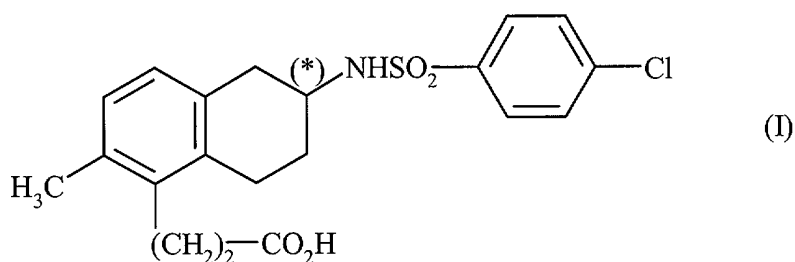
⑤④ COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE D'UN COMPOSÉ ANTITHROMBOTIQUE.

⑤⑦ L'invention a pour objet une composition pharmaceu-
tique solide orodispersible d'un composé antithrombotique
(composé A) caractérisée en ce qu'elle contient le composé
A ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et
des granules consistant en lactose et amidon coséchés.



La présente invention a pour objet une forme pharmaceutique orodispersible solide pour l'administration par voie orale ou buccale d'un composé antithrombotique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Ce composé antithrombotique, ci-après dénommé composé A, décrit dans le brevet EP 648741 est le composé de formule (I) :



Le composé A peut être administré par voie orale sous forme de comprimés à avaler avec un demi-verre d'eau.

Les doses du composé A utilisées par voie orale ou parentérale pour obtenir l'effet thérapeutique vont généralement de 10 mg à 30 mg par prise, une à plusieurs fois par jour, sous la forme de comprimé à libération immédiate.

De nombreuses personnes ont des difficultés pour avaler les comprimés conventionnels souvent de taille non négligeable. Les problèmes liés à l'ingestion de médicaments (étouffement, suffocation par obstruction de la gorge) sont souvent à l'origine d'un mauvais respect des posologies, voire d'un arrêt du traitement.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention permettent non seulement de remédier aux inconvénients connus de la forme comprimé à avaler mais également de proposer un service médical rendu supérieur permettant notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients.

La composition pharmaceutique orodispersible du composé A présente l'avantage d'une obtention rapide de taux plasmatiques élevés en principe actif. Elle permet de

plus grâce à une désagrégation rapide de limiter les variabilités d'absorption qui peuvent être causées par différents facteurs.

La composition pharmaceutique orodispersible selon l'invention présente la particularité de ne nécessiter ni eau ni mastication au cours de son administration. Elle
5 se désagrége très rapidement dans la bouche, de préférence en moins de trois minutes et de manière encore plus préférentielle en moins d'une minute.

De nombreuses formes à dissolution rapide sont décrites dans l'art antérieur. De manière générale, les technologies décrites précédemment ont en commun l'utilisation d'un agent désintégrant comme le Kollidon[®] CL (polyvinylpyrrolidone réticulée),
10 l'EXPLOTAB[®] (fécule carboxyméthylée), l'AC DISOL[®] (carboxyméthylcellulose sodique réticulée).

Cet agent de désintégration est indispensable dans la formulation des comprimés orodispersibles et doit être utilisé conjointement avec un excipient de compression directe. Les difficultés rencontrées pour la fabrication de tels comprimés résident dans
15 le fait qu'il est très difficile d'obtenir des comprimés présentant des caractéristiques physiques constantes et reproductibles et compatibles avec les contraintes de manipulation classiques des comprimés.

En effet, les mélanges classiquement utilisés conduisent à des comprimés de dureté très élevée totalement inadaptée à une désagrégation rapide dans la cavité buccale.

20 D'autres formes orodispersibles sont réalisables par l'utilisation de la lyophilisation aboutissant à l'obtention de formes solides très poreuses dénommées "lyophilisat oral". Ces formes nécessitent l'utilisation d'un procédé industriel très spécifique, compliqué et long de mise en oeuvre, donnant une forme médicamenteuse à prix de revient élevé.

La présente invention permet de remédier à ces inconvénients. Elle concerne une forme solide
25 orodispersible du composé A éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables contenant un excipient simple, d'origine naturelle permettant la

désagréation rapide, présentant une neutralité gustative et de texture agréable. Cet excipient joue le rôle à la fois de liant et de désintégrant. Il permet d'obtenir une formulation du composé A simple, ayant une excellente aptitude à la compression directe conduisant à des comprimés de faible friabilité et de dureté compatible avec les techniques classiques de manipulation.

Plus particulièrement, l'invention concerne une composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables caractérisée en ce qu'elle contient :

- le composé A ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- et des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

Le composé A possède préférentiellement la configuration absolue (R).

De manière préférentielle, le composé A se présente sous forme de sel de sodium.

La composition selon l'invention peut également contenir, pour des raisons de fabrication, un ou plusieurs lubrifiants et un agent d'écoulement, et pour des raisons de masquage de goût ou d'amertume, des arômes et des édulcorants, classiquement utilisés.

Pour améliorer le masquage d'amertume du composé A, celui-ci pourra éventuellement être associé à des excipients comme les cyclodextrines, ou enrobé avec des excipients par l'utilisation de technologies connues de l'Homme de l'Art comme par exemple l'enrobage en lit d'air fluidisé, l'atomisation, la coacervation, le prilling, le spray congealing.

L'invention a également pour objet l'utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés pour la préparation de compositions pharmaceutiques solides orodispersibles du composé A.

On entend par le terme "orodispersible" des compositions pharmaceutiques solides qui se délitent dans la cavité buccale en moins de 3 minutes, et de préférence en moins d'une minute.

5 Lesdits granules compris dans les compositions pharmaceutiques solides selon l'invention correspondent aux compositions décrites dans la demande de brevet EP 00/402159.8. Ces granules sont caractérisés par une structure sphérique et une comprimabilité avantageuse et sont commercialisés sous l'appellation STARLAC®.

10 Les propriétés désintégrantes desdits granules sont connues pour des comprimés placés dans des volumes de liquides importants, sous agitation. Il est particulièrement surprenant que de tels granules employés pour la fabrication de formes orodispersibles puissent donner des résultats particulièrement satisfaisants en terme de désagrégation en bouche, et ce pour deux raisons.

15 La première est basée sur le constat que les excipients les moins solubles dans l'eau sont les plus appropriés à la formulation de comprimés orodispersibles (la solubilisation, entraînant une augmentation de viscosité de l'eau, est un frein à sa pénétration dans les comprimés). Or lesdits granules comprennent une fraction importante de lactose très soluble dans l'eau. De plus, l'amidon compris dans lesdits granules n'est pas un agent "super désintégrant" tel qu'utilisé et décrit dans les formes orodispersibles de l'art antérieur.

20 La deuxième est basée sur le constat que les propriétés de désintégration d'un excipient (utilisé dans un comprimé) évaluées dans l'eau par les méthodes conventionnelles ne sont pas extrapolables au comportement du même comprimé in vivo, dans la salive. En effet, les vitesses de désintégration dans l'eau sont mesurées (selon la Pharmacopée Européenne) dans une quantité d'eau suffisamment importante pour ne pas atteindre la saturation en terme de solubilisation, alors que in vivo, de par le faible volume de
25 salive, les excipients sont à saturation. De plus, l'agitation à laquelle sont soumis les comprimés lors du test usuel ne reflète pas la désagrégation en bouche. La Demanderesse a ainsi constaté lors d'essais comparatifs que certains excipients connus comme bons désintégrants n'étaient pas adaptés à la préparation de formes

orodispersibles. Inversement, certains excipients se désintégrant moyennement dans l'eau peuvent présenter des propriétés avantageuses in vivo.

5 La Demanderesse a alors trouvé que lesdits granules conféraient de façon surprenante aux comprimés de très bonnes aptitudes à se désagréger en bouche, et ce pour une large gamme de duretés de comprimés, tout en conservant une friabilité faible ce qui est particulièrement remarquable. En effet, la plupart des formes orodispersibles de l'art antérieur qui se délitent rapidement dans la bouche sont très friables, ce qui se traduit par la nécessité d'utiliser un conditionnement spécifique et par des risques de désagregation du comprimé dès qu'il est manipulé et ôté de son emballage.

10 Il est particulièrement remarquable que les critères d'orodispersibilité et de friabilité faible précités soient respectés pour une large gamme de dureté de comprimés, c'est-à-dire pour des comprimés présentant une dureté comprise entre 15 et 30 Newtons.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préférentiellement caractérisées en ce qu'elles contiennent, par rapport au poids total du comprimé :

- 15 - de 2,5 % à 20 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, préférentiellement de 5 % à 10 %,
- de 75 % à 95 % en poids de STARLAC®.

20 Elles contiendront éventuellement de 0,1 % à 3 % en poids d'agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 % et de 0,1 % à 3 % en poids d'un agent d'écoulement comme la silice colloïdale, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon :

Les comprimés orodispersibles ont été réalisés avec l'isomère (R) du composé A sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 1 :

Formulation : Comprimé terminé à 100 mg

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Composé A, sel de sodium	10*
Starlac®	88,25
Stéarate de magnésium	1
Silice colloïdale anhydre	0,25
Aspartam	0,25
Acesulfame K	0,25

* exprimé en composé A, forme base

EXEMPLE 2 :

5 **Formulation : Comprimé terminé à 300 mg**

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Composé A, sel de sodium	30*
Starlac®	264,75
Stéarate de magnésium	3
Silice colloïdale anhydre	0,75
Aspartam	0,75
Acesulfame K	0,75

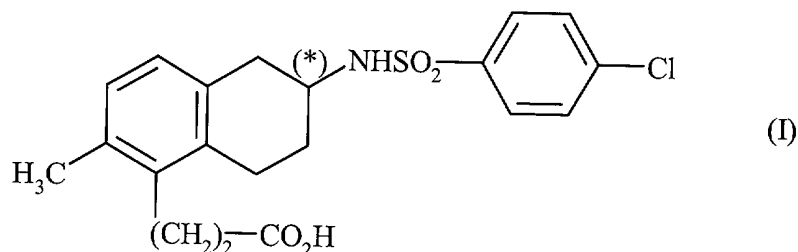
* exprimé en composé A, forme base

Les comprimés sont préparés par mélange des constituants suivi d'une compression directe. Les duretés des comprimés des exemples 1 et 2 sont environ égales à 15 Newtons et 30 Newtons respectivement.

- 10 Afin d'évaluer le temps de désagréation en bouche, les comprimés orodispersibles du composé A décrits dans les exemples 1 et 2 ont été placés dans la bouche. Lors de ces tests, il s'est avéré que pour chacune des formulations testées le temps de désagréation dans la bouche était inférieur à 1 minute.

REVENDICATIONS

1- Composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables :



caractérisée en ce qu'elle comprend :

- le composé A, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé A est sous la forme d'un isomère optique de configuration (R).

3- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce qu'elle comprend, par rapport au poids total de la composition :

- de 2,5 % à 20 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- de 75 % à 95 % en poids de granules consistant en lactose et amidon coséchés.

4- Composition pharmaceutique selon la revendication 3 caractérisée en ce qu'elle comprend de 5 % à 10 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que le composé A est sous la forme d'un sel de sodium.

6- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs arômes, et édulcorants.

7- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs lubrifiants, et un agent d'écoulement.

8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimé.

5 **9-** Comprimé selon la revendication 8 caractérisé en ce qu'il est obtenu par compression directe.

10- Comprimé selon la revendication 9 caractérisé en ce que sa dureté est comprise entre 15 et 30 Newtons.

10 **11-** Utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés dans la fabrication des compositions solides orodispersibles du composé A se délitant en bouche en moins de trois minutes et de préférence en moins d'une minute, pour une administration orale ou buccale.

15 **12-** Composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A selon la revendication 1, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour l'obtention d'un médicament antithrombotique.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 640268
FR 0308780

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	US 5 472 979 A (LAVIELLE GILBERT ET AL) 5 décembre 1995 (1995-12-05) * revendication 1 * * colonne 10, ligne 59 - ligne 64 * ---	1-12	A61K31/192 A61P7/02
Y	US 2002/035248 A1 (LUHN OLIVER) 21 mars 2002 (2002-03-21) * revendications * * page 1, alinéas [0016] et [0017] * ---	1-12	
Y	US 5 194 614 A (LESIEUR DANIEL ET AL) 16 mars 1993 (1993-03-16) * exemple K * ---	1-12	
A	BAYES M ET AL: "Gateways to clinical trials." METHODS AND FINDINGS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 25, no. 6, pages 483-506, XP008028377 ISSN: 0379-0355 (ISSN print) * page 484, alinéa 3 * ---		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A	KAKKOS STAVROS K ET AL: "S-18886 Servier." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND SEP 2002, vol. 3, no. 9, septembre 2002 (2002-09), pages 1324-1327, XP008028385 ISSN: 1472-4472 * document entier * --- -/--		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 mars 2004		Beranová, P	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0308780 FA 640268**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **08-03-2004**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5472979	A	05-12-1995	FR	2711139 A1	21-04-1995
			AT	146454 T	15-01-1997
			AU	676377 B2	06-03-1997
			AU	7582094 A	11-05-1995
			CA	2118102 A1	16-04-1995
			CY	2141 A	21-06-2002
			DE	69401190 D1	30-01-1997
			DE	69401190 T2	03-07-1997
			DK	648741 T3	09-06-1997
			EP	0648741 A1	19-04-1995
			ES	2098109 T3	16-04-1997
			GR	3022637 T3	31-05-1997
			HK	64397 A	23-05-1997
			JP	2859138 B2	17-02-1999
			JP	7188155 A	25-07-1995
			NZ	264703 A	26-09-1995
			ZA	9408082 A	05-06-1995

US 2002035248	A1	21-03-2002	EP	1175899 A1	30-01-2002
			AU	7990901 A	13-02-2002
			BR	0107036 A	04-06-2002
			CA	2353363 A1	27-01-2002
			CN	1386064 T	18-12-2002
			CZ	20020978 A3	12-06-2002
			WO	0209673 A1	07-02-2002
			HU	0203064 A2	28-03-2003
			JP	2002142690 A	21-05-2002
			NO	20021424 A	21-03-2002
			NZ	517931 A	28-11-2003
			PL	353056 A1	06-10-2003
			SK	3702002 A3	06-08-2002
			ZA	200202178 A	05-06-2003

US 5194614	A	16-03-1993	FR	2658818 A1	30-08-1991
			AT	89263 T	15-05-1993
			AU	634350 B2	18-02-1993
			AU	7137591 A	29-08-1991
			CA	2036876 A1	28-08-1991
			DE	69100079 D1	17-06-1993
			DE	69100079 T2	09-12-1993
			DK	447285 T3	16-08-1993
			EP	0447285 A1	18-09-1991
			ES	2059069 T3	01-11-1994
			HK	57197 A	09-05-1997
			IE	910640 A1	28-08-1991
			JP	2624901 B2	25-06-1997

EPO FORM P0485

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

200,000

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08-03-2004

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08-03-2004.

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

EPO FORM P0465

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