

(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
26 février 2009 (26.02.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/024686 A2

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/000973

(22) Date de dépôt international : 7 juillet 2008 (07.07.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0704874 6 juillet 2007 (06.07.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
CORETECHOLDING [FR/FR]; 2 Impasse des clos,
F-21160 Couchey (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **BINAY,**
Patrice [FR/FR]; 2 Impasse des clos, F-21160 Couchey
(FR).

(74) Mandataire : **BURTIN, Jean-François**; Cabinet GEFIB,
55 rue Aristide Briand, F-92309 Levallois Perret Cedex
(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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

(54) Title: NOVEL METHOD FOR PRODUCING DRY HYDRODISPERSIBLE PHARMACEUTICAL FORMS AND ET PHARMACEUTICAL COMPOSITOINS OBTAINED THUS

(54) Titre : NOUVEAU PROCEDE DE PRODUCTION DE FORMES PHARMACEUTIQUES SECHES HYDRODISPERSIBLES ET LES COMPOSITOINS PHARMACEUTIQUES AINSI OBTENUES

(57) Abstract: Th einvention relates to life's necessities and in particular those relatign to health. Elle a plus particulièrement pour objet un procédé pour mettre en solution et améliorer la résorption intestinale de principes actifs peu solubles dans l'eau ou insolubles dans l'eau ou non salifiables dans le suc gastrique d'un ou plusieurs principe (s) actif (s) dispersés dans un ester d'acide gras de polyoxyéthylène 32 puis à pulvériser à chaud cette dispersion sur un excipient granulaire en lit fluidisé. Le mélange pulvérulent ainsi formé est distribué dans des compositions pharmaceutiques après dilution éventuelle par un excipient inerte non toxique pharmaceutiquement acceptable. Application à la réalisation de compositions pharmaceutiques renfermant un ou plusieurs excipients inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

(57) Abrégé : L' invention se rapporte au domaine des nécessités de la vie et plus particulièrement à celui de la santé. Elle a plus particulièrement pour objet un procédé pour mettre en solution et améliorer la résorption intestinale de principes actifs peu solubles dans l'eau ou insolubles dans l'eau ou non salifiables dans le suc gastrique d'un ou plusieurs principe (s) actif (s) dispersés dans un ester d'acide gras de polyoxyéthylène 32 puis à pulvériser à chaud cette dispersion sur un excipient granulaire en lit fluidisé. Le mélange pulvérulent ainsi formé est distribué dans des compositions pharmaceutiques après dilution éventuelle par un excipient inerte non toxique pharmaceutiquement acceptable. Application à la réalisation de compositions pharmaceutiques renfermant un ou plusieurs excipients inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.



WO 2009/024686 A2

**Nouveau procédé de production de formes
pharmaceutiques sèches hydrodispersibles et les
compositions pharmaceutiques ainsi obtenues.**

On sait depuis de nombreuses années que par le côté de l'exploration classique des propriétés pharmacologiques et toxicologiques des médicaments, un des facteurs déterminants de l'activité est l'aspect quantitatif de la résorption du composant actif. La cinétique devient de plus en plus le sujet d'études systématiques étant donné que l'intensité de la réponse et souvent sa nature sont fonction de la concentration obtenue au niveau de l'organe récepteur. L'importance de ces études sur la pharmacocinétique, et par conséquent sur la bio disponibilité, a montré tout l'intérêt des modifications notamment galéniques apportées au cours de la préparation des formes pharmaceutiques, principalement en vue d'obtenir celles les plus adaptées pour l'administration par la voie digestive.

Le problème majeur de la faible résorption intestinale des médicaments semble être lié au fait que celle-ci s'effectue pendant un temps assez court sur une surface réduite de l'intestin. Pour augmenter cette résorption, il est donc important que le principe actif y soit convoyé rapidement et complètement, sous une forme rendue soluble.

Les médicaments ont une faible solubilité dans l'eau ou sont faiblement salifiables pendant le passage dans l'estomac, de sorte qu'ils ne sont que partiellement résorbés. La littérature antérieure a indiqué que la résorption par voie digestive peut être modifiée d'une manière favorable par l'étude de la taille des particules, par l'adjonction d'agents tensio-actifs non ioniques notamment, ainsi que par l'addition d'un agent solubilisant.

Par ailleurs, la micronisation du principe actif augmente d'une manière adéquate la surface spécifique externe du produit pulvérulent et constitue déjà une approche de ce problème. Toutefois, la micronisation n'est appropriée que pour certaines formes pharmaceutiques, telles que des

dispersions, ou comme charge dans des gélules. Elle ne peut être une solution générale pour ce problème de résorption car certains principes actifs sont difficiles à microniser puisque trop fusibles ou ayant une structure chimique trop fragile.

L'addition d'agents tensio-actifs peut augmenter la solubilité de certains principes actifs et par là améliorer la cinétique de résorption, mais cela ne permet pas systématiquement d'obtenir des taux sanguins plus élevés. En outre, il est souvent nécessaire d'ajouter des quantités importantes d'agents tensio-actifs (de 25 à 50 %) pour obtenir un résultat significatif. Cette amélioration dans le passage par le tube digestif semble être le résultat d'une diminution de tension superficielle impliquant une augmentation de la perméabilité de la muqueuse digestive. Néanmoins, ces quantités importantes d'agents tensio-actifs s'accompagnent souvent d'un effet laxatif qui ne contribue pas à une bonne absorption.

Une autre approche a consisté à ajouter un agent émulsionnant et notamment un ester d'acide gras d'un hydrate de carbone (sucrose ester) et procède d'un autre principe. Cet ester augmente la lipophilie de la molécule et facilite ainsi le passage à travers la barrière intestinale. Néanmoins, ce type de processus ne donne de résultats concluants qu'avec des molécules très lipophiles et nécessite des concentrations élevées de cet ester.

Plus récemment, pour améliorer la résorption de substances actives dont la solubilité dans les liquides biologiques est faible, on a essayé d'augmenter la cinétique de dissolution en produisant des dispersions solides. Ces dispersions solides, telles que définies par Chiou et al, dans J. Pharm. Sci. 60 (194) 1281-1302, ont consisté à réaliser un système qui en fonction du processus, utilisé en vue de leur production, peut présenter différentes structures (voir Fort et al. Pharm Acta Helv. 61 (3) (1986) 69-88 ou Bloc et al. Pharm Acta Helv. 62 (1987) 23-27) correspondant à différents états cristallins. L'état vitreux, bien qu'il soit considéré comme un état solide, comporte une phase liquide

qui contribue à son désordre structural. Cet état vitreux est peu ordonné et facile à rompre. Il contribue d'une manière importante à une augmentation de la vitesse de dissolution, notamment pour les substances peu solubles dans les milieux aqueux. Cependant, malgré le grand nombre de publications relatives à la production de dispersions solides, tout spécialement à base de Macrogols ou de Poloxamères, cette technique n'a connu qu'un développement limité en raison de la difficulté à la généraliser. Dans certains cas, la vitesse de dissolution est grande. Dans d'autres cas, la vitesse de dissolution est plus faible et tend à atteindre une valeur asymptotique.

C'est ainsi que, pour un même principe actif et à des concentrations semblables, on a constaté des variations très importantes dans la vitesse de mise en solution selon la nature de l'agent co-fondant. Il a même été constaté, dans certains cas, l'impossibilité d'obtenir une solubilisation complète du principe actif, même après un temps de contact prolongé, ou surtout une tendance à la recristallisation.

Une autre voie d'approche de ce problème a été la réalisation de dispersions solides d'un agent thérapeutique dans un véhicule hydrophile ayant une solubilité accrue dans le milieu aqueux. Cette approche consiste, tout d'abord, à dissoudre le principe actif thérapeutique dans un solvant organique très volatil, dans lequel on a ajouté un polymère très hydrophile comme la polyvinylpyrrolidone. Ensuite, le solvant est évaporé à sec pour former un co-précipité d'agent thérapeutique et de polymère hydrophile.

Cette technique a permis d'obtenir une nette amélioration de la cinétique d'absorption mais elle n'est pas adaptée à tout type de principe actif. En outre, cette technique nécessite souvent l'adjonction à la solution d'un agent tensioactif qui augmente l'aptitude au mouillage par les milieux digestifs et éventuellement limite le phénomène de formation de cristaux survenant pendant la conservation de dispersions solides. La formation de produits cristallins contribue à une diminution de la vitesse de dissolution en

fonction du temps (voir Kigudin et al Chem. Pharma. Bull 9 (1961) 866-872, Duchène D. Pharma 1 (11) (1985) 1064-1073).

Par ailleurs, cette technique nécessite la formation de co-précipités dans un lactame très hydrophile, comme la polyvinylpyrrolidone, ayant un poids moléculaire variant de 10.000 à 5.000, et d'un solvant oxygéné ou chloré ou des mélanges de ceux-ci (voir brevet US-5776495).

Une approche plus récente se trouve dans le document WO2005/034920 au nom de Life Cycle Pharma qui décrit la technique Melt Dose. Cette technique permet une meilleure absorption orale des molécules ayant une faible solubilité dans l'eau. Cette technique consiste à dissoudre les molécules dans un solvant qui facilite la pénétration dans l'épithélium du tube intestinal pour permettre le passage dans le courant sanguin.

Le solvant décrit dans ce document est un véhicule qui peut être hydrophobe ou hydrophile, qui est miscible à l'eau et qui possède un point de fusion inférieur à 250° C. Le solvant préféré est un polyéthylène glycol additionné ou non de Poloxamer 188.

Le stéarate de polyéthylène 32 n'est pas mentionné dans ce document et le matériau inerte nécessaire pour la pulvérisation du véhicule n'est pas la cellulose micro cristalline mais le lactose.

La présente invention apporte une solution bien plus simple et bien plus satisfaisante au problème de la mise en solution et de la résorption intestinale des principes actifs peu ou pas solubles dans l'eau ou non salifiables dans le suc gastrique.

Le procédé selon l'invention consiste à réaliser une dispersion d'un ou plusieurs principe(s) actif(s) dans un ester d'acide gras de polyoxyéthylène 32 facilement fusible. Cette dispersion est pulvérisée à chaud sur un excipient granulaire en lit fluidisé. On distribue le mélange pulvérulent ainsi formé dans des compositions pharmaceutiques après dilution éventuelle par un excipient inerte non toxique pharmaceutiquement acceptable. L'expression « facilement

fusible » signifie ici que cet ester fond en dessous de 80°C et plus particulièrement entre 40 et 50°C.

Selon une forme préférée de l'invention, on utilise comme ester d'acide gras de polyoxyéthylène 32 un distéarate de polyoxyéthylène 32 dont la fusion s'effectue aux environs de 50°C à 60°C. Le distéarate de polyoxyéthylène 32 est un produit disponible commercialement. Un produit appartenant à la même famille est vendu sous la marque Kessco ® PEG 1540 DS (Stepan).

Selon une autre forme préférée de l'invention, l'excipient granulaire est un matériau inerte comme la cellulose, le dextrane, la silice colloïdale, les polymères ou copolymères de vinylpyrrolidone, les polyvinylpyrrolidones, les polymères acryliques comme le polycarbophil et les produits similaires.

Un matériau granulaire préféré est la cellulose micro cristalline et de préférence la qualité pharmaceutique commercialisée sous la dénomination AVICEL PH et en particulier la qualité vendue sous la dénomination AVICEL PH 105.

La teneur en principe actif dispersé dans l'ester d'acide gras de polyoxyéthylène 32 peut varier dans des proportions importantes car ces esters sont de très bons solvants. Il est possible de réaliser aussi bien des solutions diluées que des solutions concentrées.

Une concentration en principe actif préférée varie de 30 à 50 % de principe actif dans l'ester d'acide gras. De telles teneurs permettent d'entrer facilement en solution. Une concentration préférée est celle constituée de 40 à 50 % de principe actif.

Parmi les principes actifs qu'il est possible d'incorporer dans les compositions selon l'invention, on pourra citer notamment :

- des anti-inflammatoires et antalgiques

Salsalate

Benorylate

Oxametacine

Indometacine
Paracétamol
Piroxicam
Acide Tiénilique
L'Ethenzamide
Le Tramadol

• des immunosuppressants

Cyclosporine
Tacrolimus

• des anti-histaminiques

Terfenadine
Brompheniramine
Chlorpheniramine

• des antifongiques et des anti-trichomonas

Metronidazole
Ornidazole
Dapsone
Itraconazole
Terbinafine

• des antiviraux

Cytarabine
Gancyclovir
Acyclovir

• des antipsychotiques

Sulpiride
Sultopride
Amisulpride

• des hormones

L'Estradiol et ses esters (17 β -valérate)
L'Estrone
L'Estriol
La progestérone et ses dérivés

- des agents cardio vasculaires et vasodilatateurs

Dobutamine

Diltiazem

Nifedipine et analogues (Nitrendipine, Nisoldipine...)

- des agents antiulcéreux

Pirenzépine

Ranitidine

Oméprazole

Lansoprazole

- des agents antibactériens

Erythromycine

Flumequine

Oxytetracycline

Piperacilline

Cefuroxime

Amphotéricine

- des agents anti-arythmiques

Propafenone

Amiodarone

Cordarone

Flecainide

Gallopamil,

Verapamil,

Dipyridamole,

Diisopyramide

- des agents uricosuriques

Benzbromarone

Probenécid

Sulfinpyrazone

Allopurinol

- des agents antimigraigneux

Flunarizine

Les dérivés de l'Ergotamine
Sumatriptan

• des agents antidépresseurs

Fluvoxamine

Fluanisone

Fluoxétine

Paroxétine

• des agents anti-hormonaux

Flutamide

• des bronchodilatateurs

Tulobutérol

Talinolol

Prenaltérol

• des agents anxiolytiques

Thiothixène

Trazodone

Doxepine

Carbamazépine

• des coronarodilatateurs

L'Ethaverine

La Pentoxifyphylle

L'Eburnamonine

• des Diurétiques

Le Furosemide

Le Triamterène

Le Torasemide

L'Hydrochlorothiazide

• des antispasmodiques

Flavoxate

Trimébutine

Phlorogucinol

- des agents inhibant l'excrétion du calcium

Clodronate

Pamidronate

Alendronate

- des agents anticoagulants

Pindione

Tromexan

des antalgiques

le Fentanyl,

le Dextropropoxyphène,

le Sufentanyl.

des dérivés opiacés

la Nalbuphine,

la Naltrexone,

la Dihydrocodéïne,

la Buprenorphine,

ou la Méthadone.

L'invention trouve un emploi tout particulier pour la réalisation de formes pharmaceutiques dont la biodisponibilité est grandement améliorée et dont le principe actif est un agent antilipémique et/ou hypocholestérolémiant. On peut citer plus précisément les préparations à base de dérivés de l'acide clofibrrique ou de l'acide fenofibrrique comme par exemple le clofibrate, le fénofibrate, le gémfibrozil, le bezafibrate, le ciprofibrate, le pirifibrate ou le simfibrate. On peut citer également les inhibiteurs de HMG coA réductases (statines) comme l'Atorvastatine, le Cérivastatine, la Fluvastatine, la Pravastatine et son sel de sodium ou la Simvastatine, ou encore des triptans comme le Sumatriptan ou le Frovatriptan.

Dans le cas particulier des dérivés de l'acide clofibrrique, l'intérêt d'un solvant comme un ester d'acide gras de polyoxyéthylène 32 réside dans le fait que ce produit

n'est pas susceptible de favoriser ou de produire une transesterification ou bien encore d'augmenter la toxicité du principe actif.

Une autre particularité de la présente invention est de pouvoir réaliser des formes biodisponibles de produits hormonaux qui sont peu ou pas résorbables dans le tube digestif comme la progestérone, l'androstérone, la chlormadinone acétate ou le Melengestrol. Habituellement, on utilise les dérivés alkylés en position 17 α ou en position 6 α pour obtenir des composés actifs par voie digestive (cyproterone, demegestone, promegestone, norethynodiol acétate, éthinyl estradiol). Cette substitution à l'inconvénient d'induire des effets secondaires gênants (action androgène ou anti-androgène, action anti-estrogène et surtout des effets hépatotoxiques) qui sont à éviter tout particulièrement. C'est pourquoi on utilise souvent la progestérone naturelle ou ses dérivés (dihydroprogestérone, 17 α -hydroxyprogestérone), ces derniers étant actifs par voie digestive et peu toxiques mais toutefois moins actifs que la progestérone elle-même.

Les dispersions selon l'invention permettent la réalisation de compositions pharmaceutiques renfermant, outre le principe actif dispersé sur le support inerte, un ou plusieurs excipients inertes non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

Il sera ainsi possible d'ajouter les préparations obtenues après incorporation dans un matériau inerte suivi d'un séchage sur lit fluidisé, d'agent diluant, d'agent de charge, d'agent aromatisant, d'agent colorant, d'agent de délitement, d'agent gélifiant, ou d'un agent filmogène.

La teneur en principe actif est calculée de telle sorte que la formule pharmaceutique finale contienne une teneur efficace et non toxique en principe actif. La quantité d'excipient est calculée pour que la concentration en fraction active soit de l'ordre de 50 %, c'est-à-dire qu'elle ne dépasse pas 50% et soit comprise de préférence entre 20 et 40%.

Un exemple particulier réside dans la préparation de compositions pharmaceutiques à base d'absorbât de fénofibrate dans de la cellulose microcristalline. Dans ces compositions, la teneur en principe actif s'échelonne de 50 à 150 mg par prise unitaire et de préférence 60 mg, 90 mg ou 130 mg de fénofibrate. La teneur en cellulose microcristalline varie de 40 à 60 mg par prise unitaire.

Dans le cas de la progestérone, on pourra réaliser des compositions pharmaceutiques dont la teneur en principe actif s'échelonne de 5 à 50 mg et en particulier de 25 à 40 mg par prise unitaire. La teneur en distéarate de polyoxyéthylène 32 sera également de 5 à 100 mg par prise unitaire et la teneur en excipient sera également comprise entre 5 et 100 mg.

Des préparations à base de fénofibrate, à base de progestérone ou à base d'amiodarone sont fournies ci-après à titre d'exemple. Elles ne limitent en rien l'invention.

Exemple I

Fénofibrate	25 g
Distéarate de polyoxyéthylène 32	26 g
Cellulose microcristalline	44 g
Stéarate de magnésium	0,5 g

Le mélange ainsi réalisé a été réparti en 1 000 gélules de gélatine contenant 25 mg de fénofibrate par prise unitaire.

Exemple II

Progestérone	30 g
Distéarate de polyoxyéthylène 32	25 g
Cellulose microcristalline	55 g
Malto dextrine	12 g
Carbonate de Calcium	5 g
Talc	5 g

pour 1 000 gélules contenant chacune 30 mg de progestérone.

Exemple III

Amiodarone	150 g
------------	-------

Distéarate de polyoxyéthylène 32	180 g
Polyvinylpyrrolidone	20 g
Silice colloïdale	45 g
Amidon de riz	105 g

pour 1 000 comprimés contenant chacun 150 mg d'Amiodarone.

La présente invention a également pour objet la production de formes sublinguales ou de comprimés buccaux. Elles sont destinées à être placées sous la langue pour les comprimés sublinguaux ou collées au palais pour les comprimés buccaux. Ces types de comprimés réalisés selon le procédé de l'invention manifestent une biodisponibilité encore accrue.

Ces comprimés sublinguaux ou buccaux sont réalisés grâce au procédé selon l'invention mais le produit granulaire pulvérulent est ensuite transformé en comprimés par addition d'un agent liant, d'un agent de compression et d'un agent de glissement.

Les figures 1 à 4 montrent les résultats des études pharmacocinétiques réalisées avec des compositions selon l'invention pour différents principes actifs. La concentration d'efficacité minimale (CEM) est indiquée pour chacun des composés. Dans les exemples suivants, les termes « formulation » et « préparation » sont équivalents au terme « composition ».

La figure 1 est un graphique montrant la concentration sanguine moyenne (en $\mu\text{g/mL}$) en fonction du délai de résorption après ingestion des comprimés de paracétamol (en heures). Pour la formulation selon l'invention, les résultats sont obtenus avec une préparation à base de 0,350 g de paracétamol produite selon le procédé de l'invention. Ces résultats sont comparés à ceux obtenus avec des comprimés commerciaux contenant le même dosage de paracétamol.

On peut voir sur cette figure que, dans le cas de la formulation selon l'invention, le pic de concentration est atteint seulement 1 heure après l'ingestion des comprimés de paracétamol et que la concentration maximale (C_{max}) est alors de 6,0 $\mu\text{g/mL}$. Ce pic de concentration sanguine n'apparaît

qu'au bout de 4 heures avec la formulation commerciale et la concentration maximale (C'_{max}) est alors inférieure à 4,0 $\mu\text{g/ml}$. Par ailleurs, la CEM du paracétamol est atteinte en seulement 1/2 heure pour la formulation de paracétamol selon l'invention alors que cette concentration n'est atteinte qu'au bout de 2 heures avec la formulation commerciale.

La figure 2 est un graphique montrant la concentration sanguine (en $\mu\text{g/ml}$) en fonction du délai de résorption après administration de l'indométacine (en heures). Cette figure représente les résultats obtenus avec une formulation préparée selon le procédé de l'invention, et dont le principe actif est de l'indométacine, en comparaison avec les résultats obtenus avec une formulation d'indométacine du commerce.

D'après les courbes représentées, le pic de concentration sanguine pour la formulation selon l'invention apparaît rapidement puisque seulement 1 heure après l'administration de l'indométacine. De plus, la concentration maximale (C_{max}) constatée lors de ce pic est de 6 $\mu\text{g/mL}$ pour la formulation selon l'invention. Pour la formulation commerciale, il faut attendre 4 heures après l'administration pour que le pic de concentration sanguine soit constaté et la concentration maximale (C'_{max}) de la formulation commerciale est alors inférieure à 4 $\mu\text{g/ml}$. De plus, la CEM de l'indométacine est atteinte 3 heures après l'administration de la formulation selon l'invention alors que cette concentration n'est jamais atteinte pour la formulation commerciale.

La figure 3 est un graphique montrant la concentration sanguine (en $\mu\text{g/ml}$) en fonction du délai de résorption après administration de sumatriptan (en heures). Les courbes représentent les résultats obtenus avec une composition selon l'invention dont le principe actif est le sumatriptan en comparaison avec ceux obtenus avec le produit commercial.

On peut voir sur ce graphique que le pic de concentration sanguine est atteint seulement 1 heure après l'administration de la composition selon l'invention et la concentration maximale (C_{max}) est alors de 3 $\mu\text{g/ml}$. Dans le cas du produit commercial, le pic sanguin n'apparaît que 4 heures après

l'administration et la concentration maximale (C'max) est inférieure à 2 µg/ml pour ce produit commercial. Par ailleurs, la CEM pour le sumatriptan est atteinte 3 heures après l'administration de la composition selon l'invention alors qu'avec le produit commercial cette concentration n'est jamais atteinte.

La figure 4 est un graphique montrant la concentration plasmatique (en µg/ml) en fonction du délai de résorption après administration orale de frovatriptan (en heures). Les résultats sont obtenus à partir d'une préparation selon l'invention dont le principe actif est le frovatriptan. Ces résultats sont comparés avec ceux obtenus avec la formulation commerciale de ce médicament.

Cette figure montre que le pic de concentration est atteint seulement 1/2 heure après l'administration de la préparation selon l'invention et la concentration maximale (Cmax) est alors de 7,5 µg/ml. Pour la formulation commerciale, il faut attendre 2 heures pour voir apparaître le pic de concentration, la concentration maximale (C'max) étant alors inférieure à 5 µg/ml. En outre, la CEM du frovatriptan est atteinte environ 1 heure 30 après l'administration de la préparation selon l'invention alors que cette concentration n'est jamais atteinte avec la formulation commerciale.

Tous ces résultats montrent que dans le cas des compositions selon l'invention, les principes actifs sont résorbés plus rapidement par l'organisme et en plus grande quantité. En effet, la résorption des principes actifs est franchement facilitée par les compositions selon l'invention et les concentrations Cmax obtenues avec les compositions selon l'invention bien plus élevées que les C'max obtenues avec les produits similaires du commerce.

De plus, dans le cas de l'indométacine, du sumatriptan et du frovatriptan, les CEM ne sont jamais atteintes avec les compositions commerciales. Or dans le cas des compositions selon l'invention, les CEM sont atteintes pour chacun des principes actifs présentés dans ces exemples. De plus, ces concentrations sont atteintes au maximum environ 3 heures

après l'administration des compositions selon l'invention. Ainsi, les compositions selon l'invention permettent non seulement une résorption plus rapide mais également d'atteindre les concentrations d'efficacités en peu de temps dans les cas où ces concentrations ne sont pas atteintes avec les compositions du commerce.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de production de formes pharmaceutiques sèches hydrodispersibles, caractérisé en ce qu'on disperse un ou plusieurs principes actifs dans un ester d'acide gras de polyoxyéthylène 32, facilement fusible puis on pulvérise à chaud la dite dispersion sur un excipient granulaire en lit fluidisé et on distribue le mélange pulvérulent ainsi formé dans des compositions pharmaceutiques après dilution éventuelle par un excipient inerte non toxique pharmaceutiquement acceptable.

2. Procédé selon la revendication 1 dans lequel l'ester d'acide gras de polyoxyéthylène 32 est le distéarate de polyoxyéthylène 32.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel l'ester d'acide gras de polyoxyéthylène 32 fond en dessous de 80° C.

4. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel l'ester d'acide gras de polyoxyéthylène 32 est un distéarate de polyoxyéthylène 32 dont la fusion s'effectue aux environs de 50 à 60°C.

5. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel l'excipient granulaire est un matériau inerte.

6. Procédé selon la revendication 5 dans lequel l'excipient granulaire est la cellulose micro cristalline.

7. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel la concentration du ou des principes actifs dans l'ester d'acide gras de polyoxyéthylène 32, s'échelonne de 30 à 50 %.

8. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel la quantité de matériau granulaire par prise unitaire est calculée pour que la concentration en fraction active soit de l'ordre de 50 %.

9. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel le principe actif ou le mélange de principes actifs dispersé sur le support inerte, est (sont) mélangé(s) avec un ou plusieurs excipients inertes, non-toxiques pharmaceutiquement acceptables en vue de réaliser des compositions pharmaceutiques.

10. Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel le principe actif est le fénofibrate dissous dans le distéarate de polyoxyéthylène 32 puis dispersé sur un support à base de cellulose micro cristalline.

11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 dans lequel le principe actif est la progestérone dissoute dans le distéarate de polyoxyéthylène 32 puis dispersée sur un support à base de cellulose micro cristalline.

12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 dans lequel le principe actif une statine dissoute dans le stéarate de polyoxyéthylène 32, puis dispersée sur un support à base de cellulose micro cristalline.

13. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 dans lequel le principe actif est le paracétamol dissous dans le distéarate de polyoxyéthylène 32 puis dispersée sur un support à base de cellulose micro cristalline.

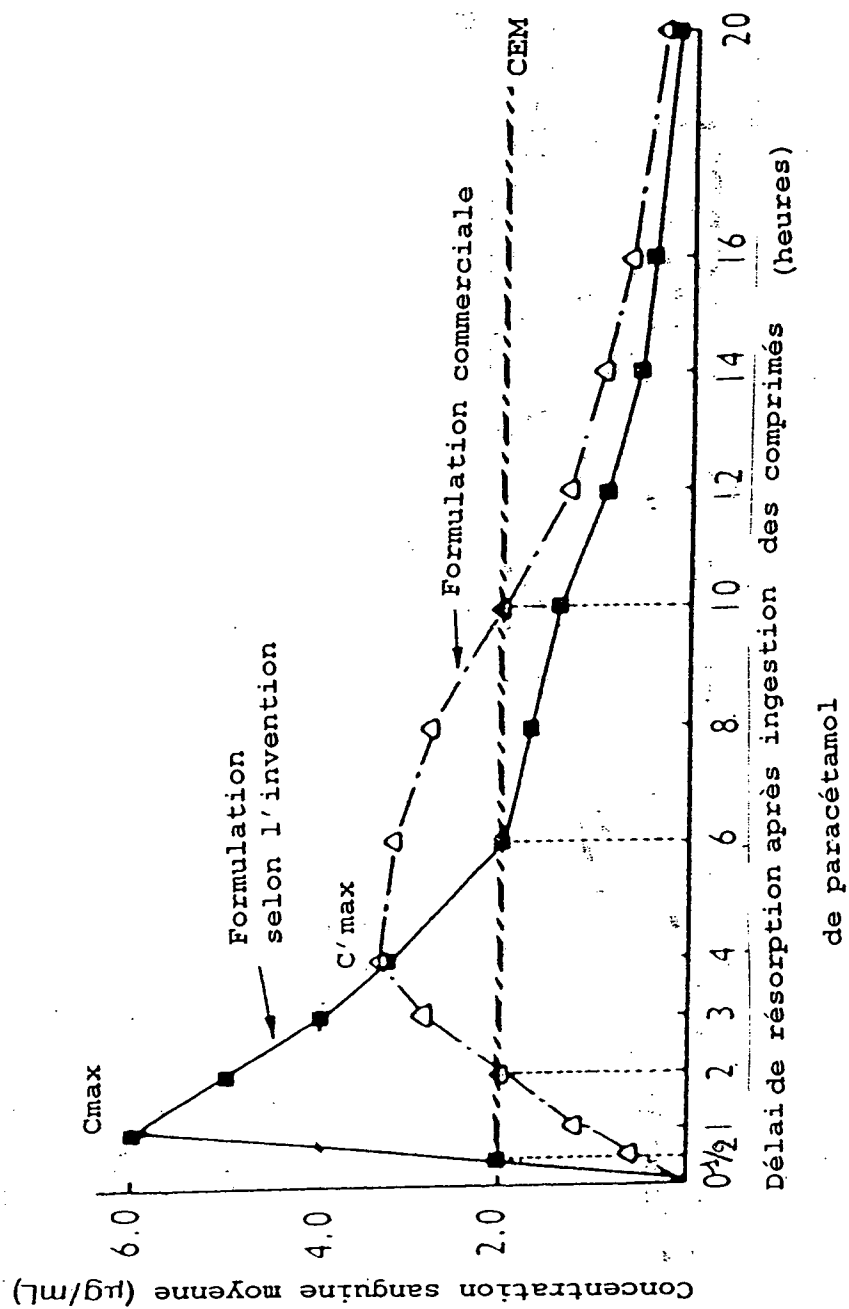
14. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 dans lequel le principe actif est un produit antimigraineux comme un triptan dissous dans le distéarate de polyoxyéthylène 32 puis dispersée sur un support à base de cellulose micro cristalline.

15. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 dans lequel la forme hydrodispersible est une solution d'Amiodarone dans le distéarate de polyoxyéthylène 32 puis dispersée sur un support à base de cellulose micro cristalline.

16. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 dans lequel le principe actif est la buprénorphine ou un de ses sels dissous dans le distéarate de polyoxyéthylène 32 puis dispersée sur un support à base de cellulose micro cristalline.

17. Procédé de production de formes pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lequel on réalise les formes sublinguales ou des comprimés buccaux.

18. Compositions pharmaceutiques telles qu'elles sont obtenues par le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes.

Figure 1

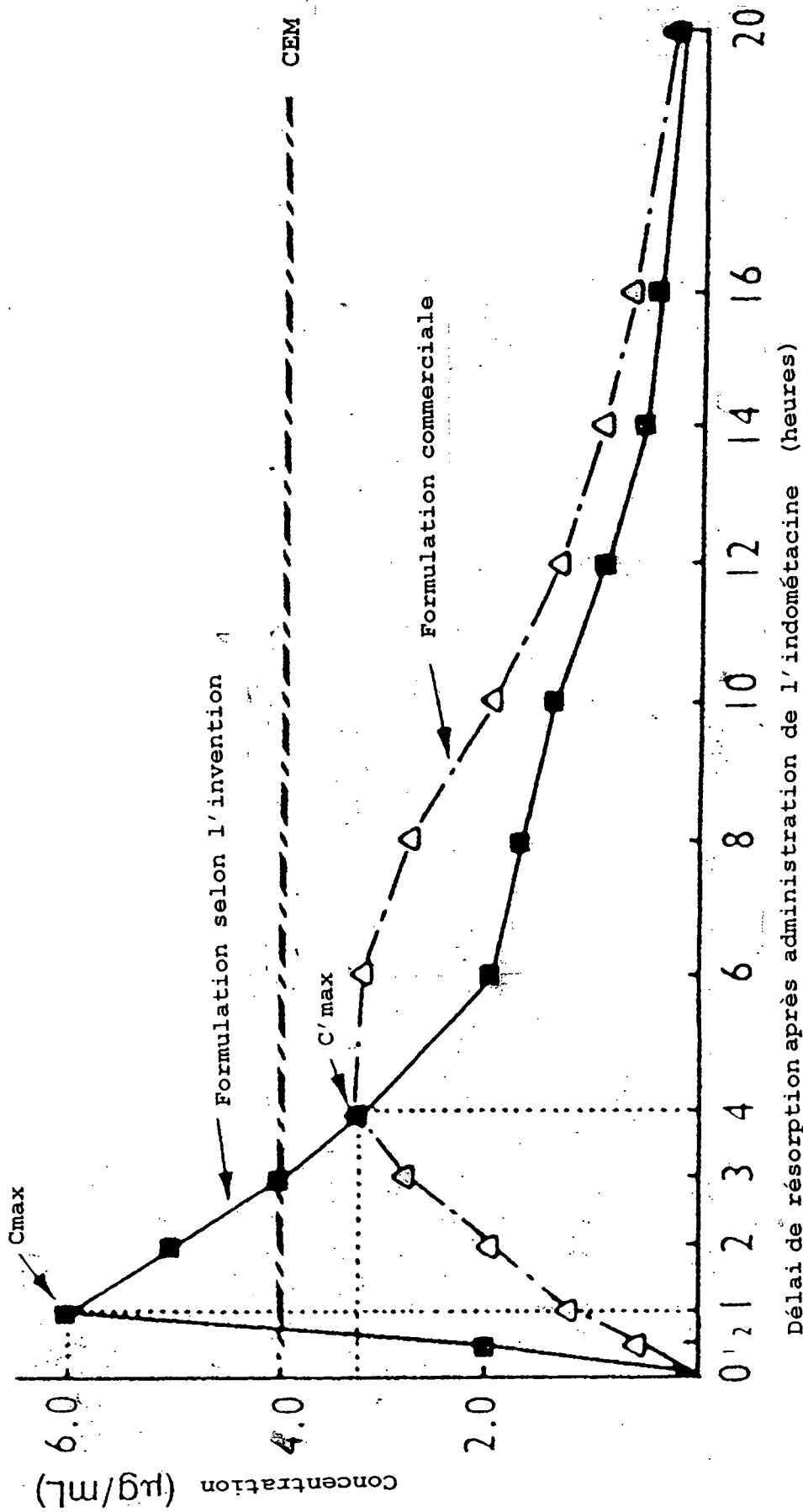


Figure 2

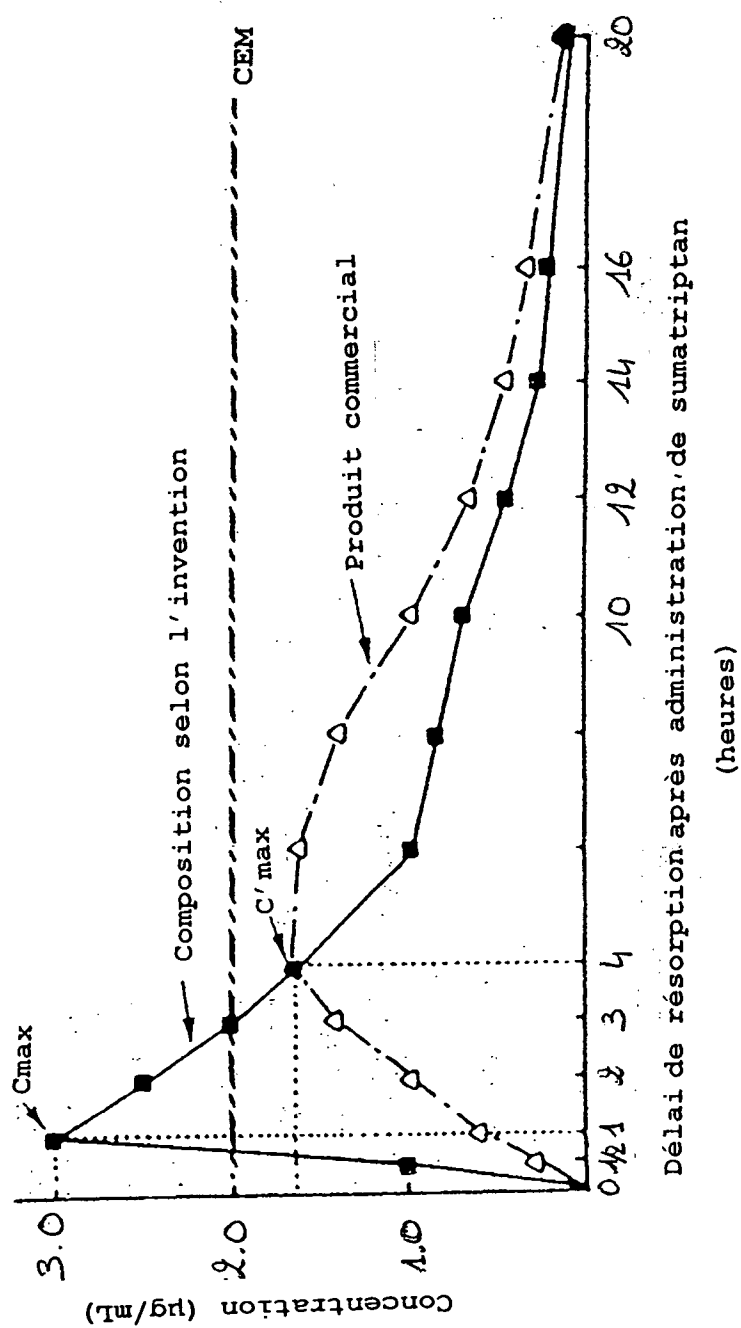


Figure 3

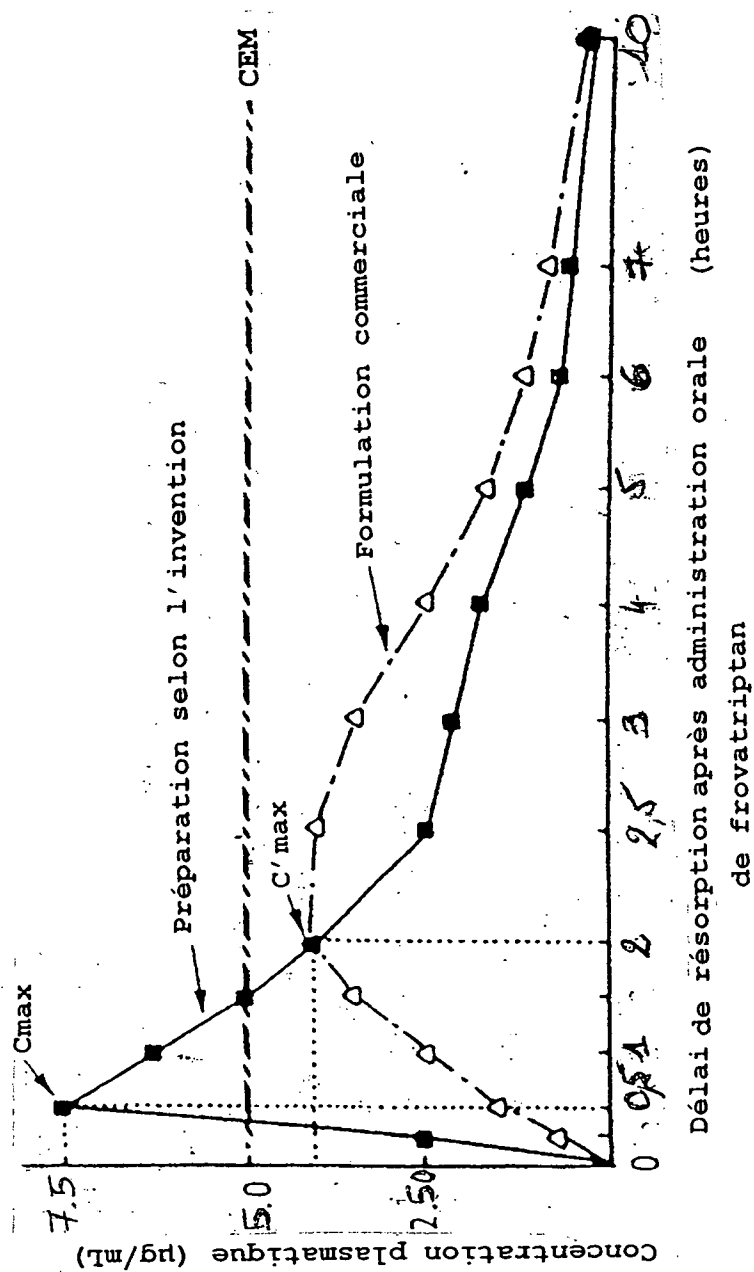


Figure 4