



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/06/08
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2000/12/14
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2001/12/06
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2000/001573
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2000/074659
(30) Priorité/Priority: 1999/06/09 (99/07259) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ A61K 9/52, A61K 31/485, A61P 25/04

(71) Demandeur/Applicant:
LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES
ETHYPHARM, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
MARECHAL, DOMINIQUE, FR;
OURY, PASCAL, FR;
SUPLIE, PASCAL, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : MICROGRANULES DE SULFATE DE MORPHINE, PROCEDE DE PREPARATION ET COMPOSITION LES
CONTENANT

(54) Title: MORPHINE SULPHATE MICROGRANULES, METHOD FOR PREPARING SAME AND COMPOSITIONS
CONTAINING SAME

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne une nouvelle formulation orale à libération prolongée de sulfate de morphine sous forme de microgranules. Chaque microgranule comprend un grain support neutre enrobé d'une couche active et d'une couche à libération prolongée, caractérisés en ce que la couche à libération prolongée contient un copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthyl méthacrylate dont la proportion relative des groupes carboxyles libres et des groupes esters est égale à 0,5 environ, et une silice présentant un caractère hydrophobe. La présente invention concerne également un procédé de préparation de ces microgranules entièrement réalisé en milieu aqueux par montages des grains supports neutres.

(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
14 décembre 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 00/74659 A1(51) Classification internationale des brevets⁷: **A61K 9/52**,
31/485, A61P 25/04(74) Mandataires: **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01573(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 8 juin 2000 (08.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/07259 9 juin 1999 (09.06.1999) FR(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):
LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES
ETHYPHARM [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550
Houdan (FR).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*):
MARECHAL, Dominique [FR/FR]; 26A 12, boulevard
de l'Europe, F-28100 Dreux (FR). **OURY, Pascal**
[FR/FR]; 91, rue de Versailles, F-78150 Le Chesnay
(FR). **SUPLIE, Pascal** [FR/FR]; 11, rue du 8 Mai 1945,
F-27400 Montaure (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: MORPHINE SULPHATE MICROGRANULES, METHOD FOR PREPARING SAME AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: MICROGRANULES DE SULFATE DE MORPHINE, PROCEDE DE PREPARATION ET COMPOSITION LES CONTENANT

(57) Abstract: The invention concerns a novel oral formulation with prolonged release of morphine sulphate in the form of microgranules. Each microgranule comprises a neutral support coated with an active layer and a prolonged release layer. The invention is characterised in that the prolonged release layer contains a methacrylic acid and methacrylate methyl ester copolymer whereof the relative proportion of carboxyl groups and ester groups is equal to about 0.5, and a silica exhibiting hydrophobic property. The invention also concerns a method for preparing said microgranules carried out entirely in an aqueous medium by producing neutral support grains.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une nouvelle formulation orale à libération prolongée de sulfate de morphine sous forme de microgranules. Chaque microgranule comprend un grain support neutre enrobé d'une couche active et d'une couche à libération prolongée, caractérisés en ce que la couche à libération prolongée contient un copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthyl méthacrylate dont la proportion relative des groupes carboxyles libres et des groupes esters est égale à 0,5 environ, et une silice présentant un caractère hydrophobe. La présente invention concerne également un procédé de préparation de ces microgranules entièrement réalisé en milieu aqueux par montages des grains supports neutres.



WO 00/74659 A1

MICROGRANULES DE SULFATE DE MORPHINE, PROCEDE DE PREPARATION ET
COMPOSITION LES CONTENANT

La présente invention concerne une nouvelle formulation du
5 sulfate de morphine à libération prolongée pour administration orale.

La présente invention s'étend en outre au procédé de fabrication
de cette formulation et aux préparations pharmaceutiques la contenant.

Dans la présente demande, on entend par "sulfate de morphine"
le sel de sulfate, éventuellement hydraté, du (5 alpha, 6 alpha)-7,8-
10 didéhydro-4,5-époxy-17-méthylmorphinan-3,6-diol.

L'administration de sulfate de morphine par voie orale est le
traitement le mieux adapté pour soulager des douleurs chroniques. De
nombreuses formulations orales de sulfate de morphine ont été décrites dans
l'art antérieur.

15 EP 205 282 (EUROCELTIQUE) porte sur des granules
comprenant le sulfate de morphine, un alcool aliphatique et une
hydroxyalkylcellulose hydrosoluble.

Ces granules sont enrobés d'un dérivé de cellulose mucoadhésif,
comme l'hydroxypropylméthylcellulose et présentent un profil de libération
20 sur 12 heures, avec un pic plasmatique situé entre 1 et 3 heures.

EP 377 518 (FAULDING) décrit des granules à libération
prolongée contenant un principe actif très hydrosoluble, comme la morphine.
Les granules permettent de maintenir des taux plasmatiques supérieurs à 75
% du maximum pendant au moins 3 heures.

25 Ces granules comprennent un noyau actif enrobé d'une couche
polymérique permettant une libération lente du principe actif à un pH très
acide et une libération constante moins lente du principe actif à un pH moins
acide à basique sur une période de temps étendue.

Cette couche polymérique contient trois composés : une matrice
30 polymérique insoluble quelque soit le pH, un polymère entérique dont la
solubilité est pH dépendante et un polymère soluble en milieu acide.

Les préparations décrites dans EP 377 518 présentent une biodisponibilité nécessitant une administration qui doit être au moins bi-journalière.

EP 553 392 (EUROCELTIQUE) a pour objet un procédé de
5 préparation d'une formulation stable à libération prolongée constituée des granules obtenus en lit d'air fluidisé par pulvérisation d'une solution aqueuse de principe actif sur des neutres, suivi d'un enrobage par l'HPMC, d'un enrobage avec un polymère acrylique et d'un film de protection nécessaire pour réduire l'agglomération des granules.

10 EP 636 366 (EUROCELTIQUE) décrit des microgranules de sulfate de morphine à libération prolongée comprenant un noyau neutre enrobé d'une couche active constituée d'un mélange principe actif / HPMC, d'une couche à libération prolongée constituée d'Eudragit® RS D et/ou d'Eudragit® RL D, et d'un film d'HPMC, qui représente 5 % de gain de
15 masse.

Dans les documents EP 533 392 et EP 636 366 les granules subissent un traitement thermique au dessus de la température de transition vitreuse de l'enrobage polymérique afin de stabiliser sa structure. Ce traitement thermique est effectué à 45°C environ pendant au moins 24
20 heures, ce qui allonge considérablement la durée du procédé.

EP 647 448 (EUROCELTIQUE) décrit des granules de sulfate de morphine dont le profil de dissolution in vitro s'étend sur 24 heures. Les granules sont constitués de neutres enrobées de principe actif et de lactose. La couche active est recouverte d'un film d'Opadry® puis enrobée avec de
25 l'Aquacoat ECD 30®, de l'Eudragit RS 30 D® ou un mélange Eudragit RS®/Eudragit RL® : 97,5 / 2,5. Le titre des granules décrits dans ce document est assez faible, de l'ordre de 15 %.

US 5 445 829 (KV Pharmaceutical) porte sur une formulation capable de relarguer le principe actif exclusivement entre 12 et 24 heures
30 après l'administration.

Cette formulation contient 0 à 50 % de particules immédiates et le complément de particules à libération contrôlée, constituées de particules immédiates enrobées d'un dérivé de cellulose comme polymère retardateur.

WO 94/22431 (KAPIPHARMACIA) décrit une formulation à libération contrôlée d'un sel de morphine.

Cette formulation peut être administrée en une seule prise journalière. A 32 heures, la concentration plasmiqque est supérieure à $C_{max}/2$ et les fluctuations du profil de libération sont très faibles sur cette période si bien que la concentration plasmatique est quasiment constante sur 24 heures.

La formulation décrite dans WO 94/22431 est par exemple constituée de granules contenant un cœur de sel de morphine, de lactose et d'un liant, enrobé d'un film d'HPMC/EC et de triéthylcitrate.

Cette formulation utilise un mélange de deux polymères, l'un étant soluble et l'autre insoluble dans l'eau.

WO 95/31972 (EUROCELTIQUE) décrit des granules de sulfate morphine à libération prolongée constitués d'un noyau neutre enrobé de principe actif et de lactose hydraté dont la densité apparente est comprise entre 0,4 et 0,9 g/ml. La couche à libération retardée enrobant le principe actif contient par exemple un polymère acrylique, une alkylcellulose, une huile végétale hydrogénée ou un de leurs mélanges.

Ce document enseigne que la fixation du sulfate de morphine sur les noyaux neutres nécessite l'adjonction du lactose comme diluant.

Les profils de libération des microgranules donnés en exemple montrent que ces granules sont adaptés à une prise jour.

WO 96/14059 (EUROCELTIQUE) décrit un procédé d'extrusion de particules sphériques contenant du sulfate de morphine, un support dont le point de fusion est compris entre 35 et 150°C, un agent à libération prolongée.

Le support est une huile végétale hydrogénée ou un PEG (Mw 1000 – 20000). Le profil de dissolution in vitro de ces particules est de 67 % à 24 heures. Aucun résultat in vitro n'est fourni.

WO/960066 (ALZA) décrit une composition contenant du sulfate de morphine, de la polyvinylpyrrolidone et un polyoxyde d'alkylène.

Ce document prétend que la formulation procure une libération prolongée dans le temps mais ne donne aucun exemple ni in vitro ni in vivo, si bien qu'il est difficile à la lecture du document d'estimer si l'administration doit être d'une ou de plusieurs prises jour.

L'objet de la présente invention concerne des microgranules de sulfate de morphine à libération prolongée comprenant chacun un grain support neutre enrobé d'une couche active et d'une couche à libération prolongée, caractérisés en ce que la couche à libération prolongée contient un copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthyl méthacrylate dont la proportion relative des groupes carboxyles libres et des groupes esters est égale à 0,5 environ, et une silice présentant un caractère hydrophobe.

La silice hydrophobe représente avantageusement 0,2 à 1 % en poids des microgranules. On préfère l'Aerosil® R 972 comme silice hydrophobe.

Les microgranules de l'invention présentent notamment l'avantage d'être dépourvus d'un film de protection enrobant la couche à libération prolongée. En outre, il n'est pas nécessaire de faire subir aux microgranules un traitement thermique de très longue durée (supérieure à 24 heures) comme dans l'art antérieur pour améliorer la structure de la couche à libération prolongée.

Le copolymère acrylique représente avantageusement 5 à 15 % en poids des microgranules.

La proportion massique relative du sulfate de morphine et du grain support neutre est de préférence comprise entre 40/60 et 60/40.

Le sulfate de morphine représente avantageusement 30 à 40 % en masse des microgranules.

Le grain support neutre enrobé de la couche active contient de préférence 40 % à 50 % de sulfate de morphine et 10 à 20 % d'un liant pharmaceutiquement acceptable.

La couche à libération prolongée contient de préférence un plastifiant et un lubrifiant. Le plastifiant et le lubrifiant sont choisis parmi les plastifiants et les lubrifiants pharmaceutiquement acceptables bien connus de l'homme du métier. Le plastifiant est par exemple le triéthylcitrate.

5 La composition des microgranules suivant l'invention est avantageusement la suivante :

	Sulfate de morphine	30	-	40 %
	Grain support neutre	30	-	40 %
	Liant	10	-	20 %
10	Copolymère d'acide méthacrylique	5	-	15 %
	Plastifiant	1	-	2,5 %
	Lubrifiant	2	-	4 %
	Silice hydrophobe	0,2	-	1 %

15 Les grains supports neutres sont une granulométrie comprise entre 200 et 1000 μm , de préférence entre 400 et 600 μm .

La présente invention concerne également un procédé de préparation des microgranules décrits précédemment. Ce procédé est entièrement réalisé en milieu aqueux. Il comprend une étape de montage en solution aqueuse du principe actif sur des grains supports neutres, et une
20 étape d'enrobage avec un copolymère méthacrylique, toujours en solution aqueuse.

Les granules sont avantageusement préparés dans une turbine rotative perforée ou un lit d'air fluidisé. La pulvérisation des solutions et/ou suspensions de montage et d'enrobage est de préférence continue et suivie
25 d'une étape de séchage à une température comprise entre 30 et 65°C.

Il n'est pas nécessaire que les granules selon l'invention subissent un traitement thermique pour que la structure du film soit satisfaisante.

La présente invention concerne enfin les compositions pharmaceutiques contenant les microgranules de l'invention éventuellement
30 obtenus selon le procédé décrit précédemment.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

Les pourcentages sont exprimés en poids.

La figure représente la moyenne du profil de dissolution in vitro de quatre formulations selon l'invention (courbes 1, 2, 3 et 4). Le pourcentage de dissolution est en abscisse et le temps (heures) en ordonnée.

5

Exemple 1 (Lot A)

- **Préparation des granules**

10

On prépare une solution de montage contenant 74,7 % d'eau purifiée, 6,6% de Pharmacoat 603[®] (hydroxypropylméthylcellulose) et 18,7 % de sulfate de morphine. L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la solution puis pendant tout le montage.

15

Des grains supports neutres (400-600 µm) sont placés dans une turbine perforée en rotation. Le montage du principe actif est effectué sur les neutres par pulvérisation continue de la solution de montage décrite précédemment, avec un support d'air chaud à une température comprise entre 35 et 60°C.

20

La masse des microgranules actifs obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 0,71 à 0,85 mm.

25

On prépare une suspension d'enrobage en ajoutant successivement dans de l'eau purifiée, de l'Eudragit[®] RS 30 D (copolymère d'acide méthacrylique), du triéthylcitrate, du talc et de l'Aerosil[®] R 972 (silice hydrophobe). L'agitation de la suspension est maintenue jusqu'à homogénéité du mélange, puis durant tout l'enrobage.

30

Les microgranules actifs sont placés dans une turbine perforée en rotation et pulvérisés de façon continue avec la suspension d'enrobage décrite précédemment, à une température de 30°C. La masse de

microgranules obtenus est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 0,8 à 1 mm.

Cette étape peut être répétée une ou plusieurs fois. Les granules sont ensuite lubrifiés avec une quantité de talc équivalente à 0,5 % de la
5 masse enrobée obtenue.

Les microgranules obtenus ont la composition suivante :

	Lot A	
	Quantité mg	% massique
Sulfate de morphine	12,5	37,3
Neutres	12,5	37,3
Pharmacoat 603 [®]	4,4	13,0
Eudragit RS 30 D [®]	2,7	8,2
Triéthyl citrate	0,5	1,6
Talc	0,7	2,1
Aerosil R 972 [®]	0,1	0,4
Teneur (mg/g)	371	

10 • Essais de dissolution in vitro

Les microgranules obtenus précédemment sont dissous dans 500 ml d'eau à 37°C dans un appareil à palettes tournant à 100 tours/min. La lecture de l'absorbance U.V. est mesurée à deux longueurs d'onde 285 nm et
15 310 nm.

	Lot A											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20
Temps (heures)												
Pourcentage de dissolution	6,6	20,8	38,8	55,8	69,9	79,9	86,3	90,7	93,2	94,8	97,8	98,3

Le profil de dissolution in vitro du lot A est représenté par la courbe 3 de la figure.

- **Essais de stabilité des gélules de microgranules (lot A1)**

5

Les propriétés de stabilité des microgranules obtenus précédemment et conditionnés en gélules de taille 3 contenant 60 mg de sulfate de morphine chacune, sont mesurées dans des conditions de stockage à 25°C et 60% d'humidité relative, pendant 24 mois.

10

On observe que la teneur en eau des microgranules est stable à 6 % en moyenne, que l'aspect des gélules est satisfaisant, et que le titre en principe actif est conforme et homogène.

Les profils de dissolution sont assez stables au cours du temps.

Au bout de 24 mois, la teneur en impuretés pseudomorphine et ampomorphine est conforme aux normes (soit inférieure à 0,5 %).

15

La stabilité des mêmes gélules est également étudiée pendant 6 mois à 40°C et 75 % d'humidité relative.

On observe que le titre en principe actif est conforme et homogène. La dissolution est stable à 6 mois. Par ailleurs, la teneur en eau est stable.

20

Les résultats de stabilité sont présentés dans les tableaux suivants.

25

30

Pourcentage de dissolution in vitro (lot A1)								
Conditions de stockage 25°C, 60 % HR								
Heures	T0	1M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
1	7,8	7,4	7,7	7,1	6,1	6,5	6,4	5,5
2	21,6	21,9	23,2	22,4	18,9	19,7	20,1	17,0
4	55,2	57,3	60,2	58,1	52,7	53,1	52,9	50,6
6	78,9	81,7	83,7	81,0	77,8	76,1	73,4	76,1
8	89,9	93,4	93,8	90,8	90,1	86,7	81,9	88,5
12	96,0	100,2	98,8	95,9	97,5	93,0	86,2	95,4
16	96,4	100,6	99,8	96,9	98,7	94,6	86,9	95,4

Pourcentage de dissolution in vitro (lot A1)					
Conditions de stockage 40°C, 75 % HR					
Heures	T0	1M	2M	3M	6M
1	7,8	6,0	5,9	6,1	6,3
2	21,6	19,8	19,7	19,7	21,0
4	55,2	57,1	57,3	57,0	58,7
6	78,9	83,1	81,8	81,9	83,2
8	89,9	94,3	92,1	92,9	94,0
12	96,0	100,1	97,5	98,7	100,3
16	96,4	101,5	98,0	99,6	102,4

Teneur en principe actif (lot A1)										
		T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
25°C, 60 % HR	Mg/gélule	59,0	58,4	–	56,7	59,3	58,1	58,0	57,6	57,0
	Variation en %	–	-1,0	–	-3,9	0,5	-1,5	-1,7	-2,4	-3,4
40°C, 75 % HR	mg/gélule	59,0	57,4	58,7	57,5	58,4	–	–	–	–
	Variation en %	0	2,7	-0,5	-2,5	-1,0	–	–	–	–

Teneur en eau (Karl Fisher) (lot A1)									
	T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
25°C, 60 % HR	6,1 %	5,9 %	–	5,9 %	6,1 %	4,8 %	6,1 %	6,1 %	5,9 %
40°C, 75 % HR	6,1 %	6,6 %	6,0 %	5,3 %	6,8 %	–	–	–	–

- Etude pharmacocinétique n°1.

On compare la biodisponibilité du lot de gélules A1 à celle d'une formulation de morphine de référence (dosée à 30 mg), après administration d'une dose répétée de 7 jours chez 24 volontaires sains

	Concentration plasmatique en			
	Morphine		6-glucuronide-morphine	
	Gélules de microgranules (lot A1) 60 mg	Référence (lot S 1079) 30 mg	Gélules de microgranules (lot A1) 60 mg	Référence (lot S 1079) 30 mg
C _{max} (ng/ml)*	18,3	12,8	77,6	59,2
C _{min} (ng/ml)**	7,9	6,8	31,0	30,4
T _{max} (h)*	5	5	6	3

*moyennes

** médianes

10

On remarque qu'à J7, les concentrations plasmatiques en morphine à 24 heures des gélules de l'invention sont plus élevées que les concentrations plasmatiques de la référence à 12 heures (+ 1,1 ng/ml) ce qui laisse présager une bonne couverture sur 24 heures.

15

- Etude pharmacocinétique n°2.

On compare la biodisponibilité de gélules du lot A2 à celle d'une formulation de morphine de référence, après administration d'une dose
5 unique de 60 mg chez des volontaires sains.

Les gélules du lot A2 sont de taille 3 et dosés à 60 mg de sulfate de morphine par gélule.

	Concentration plasmatique en			
	Morphine		6-glucuronide-morphine	
	Gélules de microgranules de l'invention (lot A2)	Référence de l'art antérieur (lot S 1055)	Gélules de microgranules de l'invention (lot A2)	Référence de l'art antérieur (lot S 1055)
C _{max} (ng/ml)*	6,97	13,16	64,0	114,8
C _{min} (ng/ml)**	6,0	2,0	5,0	3,0
T _{max} (h)*	218,9	186,9	1471,49	1536,5

10 *moyennes

** médianes

La formulation de l'invention et la référence sont bioéquivalentes sur les paramètres d'aires sous courbes, ce qui démontre une absorption
15 équivalente des deux produits. En revanche, le profil de libération de la formulation de l'invention apparaît plus retard que la référence avec un T_{max} plus tardif et un C_{max} plus bas.

20

Exemple 2 (lots B, C et D)

- Préparation des granules

5 On prépare des granules de composition suivante en suivant le protocole de l'exemple 1.

	Lot B		Lot C		Lot D	
	Quantité (kg)	% massique	Quantité (kg)	% massique	Quantité (g)	% massique
Sulfate de morphine	13,7	35,1	31,0	40,9	728,8	41,9
Neutres	15,4	39,7	26,0	34,3	573,7	33,0
Pharmacoat 603 [®]	4,8	12,3	10,8	14,3	204,1	11,7
PEG 4000	-	-	-	-	51,0	2,9
Eudragit RS 30 D [®]	3,2	8,2	5,1	6,7	126,5	7,3
Triéthyl citrate	0,6	1,6	1,0	1,3	24,9	1,4
Talc	1,0	2,6	1,7	2,2	24,9	1,4
Aerosil [®]	0,1	0,40	0,2	0,3	6,2	0,4
Teneur (mg/g)	371,3		368,5		397,9	

Le lot B est préparé comme dans l'exemple 1 dans une turbine perforée GLATT, tandis que les lots C et D sont respectivement préparés dans une turbine perforée O'HARA et dans un LAF HUTTLIN.

- Essais de dissolution in vitro des microgranules

Temps (h)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	24
% de dissolution	Lot B	11,0	29,0	46,2	60,4	71,5	79,9	86,0	90,3	93,4	95,5	98,7	-	-
	Lot C	5,3	22,2	42,1	58,5	71,6	81,6	88,5	93,0	95,9	97,8	100,4	-	-
	Lot D	7,1	20,2	34,8	47,9	58,7	67,4	74,5	80,2	85,0	88,7	97	99,6	100,5

Les profils de dissolution in vitro des lots B, C et D sont respectivement représentés par les courbes 2, 1 et 4 de la figure.

- Essais de dissolution des gélules de microgranules

5

Les gélules des lots B2, B1, D1 et C1 sont dosées à 60 mg de sulfate de morphine.

Temps (h)		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14
% dissolution	Lot B1	15,2	34,1	51,1	64,8	75,3	83,2	93,3	–	100,4	–
	Lot C1	6,5	24,1	–	60,3	–	81,9	92,2	96,3	97,4	98,5

10 • Essais de stabilité à 25°C, 60 % HR du lot de gélules B2 (microgranules du lot B)

	T0	15J	1M	2M	3M	6M
Teneur en eau (%)	–	5,50 %	6,00 %	6,16 %	6,00 %	6,02 %
Dissolution (heures)						
1	21,2	19,2	14,7	6,9	15,6	16,6
2	45,1	43,1	29,5	22,1	35,7	37,9
3	63,5	62,0	42,9	36,7	53,3	55,8
4	76,1	75,7	54,4	49,4	67,1	69,3
5	85,2	85,2	64,0	60,1	77,3	79,3
6	91,3	91,6	71,9	68,8	84,8	86,5
7	95,5	95,7	78,2	76,0	90,3	91,5
8	98,2	98,4	83,6	81,5	94,1	95,0
12	102,2	102,9	96,3	93,1	101,2	101,0

- Essais de stabilité à 40°C, 75 % HR du lot de gélules D1 (microgranules du lot D)

	T0	15J	1M	2M	3M	6M
Teneur en eau (%)	6,19 %	6,40 %	6,29 %	6,20 %	6,30 %	6,38 %
Dissolution (heures)						
1	11,8	11,9	12,2	12,6	11,6	12,5
2	28,7	28,7	31,0	33,1	31,6	34,3
3	45,8	45,2	48,1	50,6	49,1	51,8
4	59,3	58,4	61,2	63,9	62,5	64,9
5	69,8	68,8	71,5	74,1	72,8	75,2
6	77,9	77,1	79,6	82,1	80,7	83,0
8	88,5	88,8	90,3	91,9	90,8	88,7
10	94,2	95,5	95,4	96,0	95,0	95,7
12	97	98,7	97,6	97,5	96,7	97,1

REVENDICATIONS

1. Microgranules de sulfate de morphine à libération prolongée comprenant
5 chacun un grain support neutre enrobé d'une couche active et d'une
couche à libération prolongée, caractérisés en ce que la couche à
libération prolongée contient un copolymère d'acide méthacrylique et
d'ester méthyl méthacrylate dont la proportion relative des groupes
10 carboxyles libres et des groupes esters est égale à 0,5 environ, et une
silice présentant un caractère hydrophobe.
2. Microgranules selon la revendication 1, caractérisés en ce que la silice
hydrophobe représente de 0,2 à 1 % en poids des microgranules.
- 15 3. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés
en ce que le copolymère acrylique représente avantageusement 5 à 15 %
en poids des microgranules.
4. Microgranules selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce
20 que le grain support neutre enrobé de la couche active contient 40 % à 50
% de sulfate de morphine et 10 à 20 % d'un liant pharmaceutiquement
acceptable.
5. Microgranules selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisés en ce
25 que la couche à libération prolongée contient un plastifiant comme le
triéthylcitrate et un lubrifiant.
6. Microgranules selon les revendications 4 et 5 caractérisés en ce que leur
composition est la suivante :
30 Sulfate de morphine 30 - 40 %
 Grain support neutre 30 - 40 %

	Liant	10 - 20 %
	Copolymère d'acide méthacrylique	5 - 15 %
	Plastifiant	1 - 2,5 %
	Lubrifiant	2 - 4 %
5	Silice hydrophobe	0,2 - 1 %

7. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que la proportion massique relative du sulfate de morphine et du grain support neutre est comprise entre 40/60 et 60/40.
- 10 8. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que le sulfate de morphine représente 30 à 40 % en masse des microgranules.
- 15 9. Procédé de préparation des microgranules selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la couche active et la couche à libération prolongée sont appliquées sur les grains neutres, par montage en solution aqueuse.
- 20 10. Composition pharmaceutique contenant les microgranules selon l'une des revendications 1 à 8 éventuellement obtenus selon le procédé de la revendication 9.

FIG. unique