

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
**INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
—
COURBEVOIE
—

①1 N° de publication :

3 096 264

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

19 05539

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 9/16** (2019.01), A 61 K 8/36, A 61 K 47/30,
A 61 K 47/08, A 61 K 47/16, A 61 K 47/02, A 61 P 29/00

①2

BREVET D'INVENTION

B1

⑤4 Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques contenant des principes actifs amphiphiles.

②2 Date de dépôt : 24.05.19.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public
de la demande : 27.11.20 Bulletin 20/48.

④5 Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 07.01.22 Bulletin 22/01.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : PHARMADEV SA SA — CH.

⑦2 Inventeur(s) : FAURAN François, MULLER Didier et
BARNOUX Jean-Luc.

⑦3 Titulaire(s) : PHARMADEV SA SA.

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Lionel Vial.

FR 3 096 264 - B1



Description

Titre de l'invention : Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques contenant des principes actifs amphiphiles

Domaine de l'invention

[0001] La présente invention concerne un procédé de préparation de granulés de principes actifs entrant dans la préparation de compositions pharmaceutiques, ainsi que les granulés et les compositions pharmaceutiques en elles-mêmes.

Arrière-plan technique

[0002] Les principes actifs pharmaceutiques amphiphiles sont caractérisés par un squelette hydrocarboné lipophile et une ou plusieurs fonctions ionisables, acide ou base faible généralement, apportant le caractère hydrophile qui peut être amplifié par leur salification par un anion ou un cation pharmaceutiquement acceptable.

[0003] Parmi ces principes actifs amphiphiles on trouve les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les acides anthraniliques, aryl-acétiques et aryl-propioniques (ou propanoïques) substitués en position 2 ou 3.

[0004] Ces principes actifs sont ainsi caractérisés par une fonction acide carboxylique faible, constituant le pôle hydrophile, liée :

[0005] - soit directement (salicylés et acides anthraniliques),

[0006] - soit par un atome de carbone (acides aryl-acétiques),

[0007] - soit par deux atomes de carbone (acides aryl-2- ou -3-propioniques),

[0008] à une entité aromatique ou hétéroaromatique substituée constituant le pôle hydrophobe.

[0009] On utilise principalement ces principes actifs comme antalgiques dans le traitement de la douleur légère à modérée liée à la dysménorrhée, aux maux de tête, à la migraine, aux douleurs postopératoires et dentaires et comme anti-inflammatoires dans le traitement de la spondylarthrite, de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et des troubles des tissus mous.

[0010] Ces principes actifs, lorsqu'ils sont destinés à des compositions administrables par voie orale, sont généralement soumis à une granulation par voie humide particulièrement adaptée au caractère amphiphile des AINS. Toutefois, les granulés ainsi obtenus posent un certain nombre de problèmes technologiques lors de la phase de formulation, notamment sous forme de comprimés, tels que des problèmes de faible écoulement, de collage, de grippage, ou de clivage.

[0011] Afin de surmonter ce problème, il a principalement été proposé d'utiliser des poinçons de compression à surface traitée. Ainsi, Robert *et al.* (2003) ont montré l'intérêt d'utiliser des poinçons traités au chrome ou au nitrure de chrome pour éviter le

collage lors de la compression de granulé d'ibuprofène obtenus par granulation par voie humide. De même, Al-Karawy & Leopold (2018) ont étudié les propriétés adhésives de l'ibuprofène et de son sel de sodium avec quatre poinçons de revêtement différents : nitrure de titane, nitrure de chrome, carbone type diamant et chrome dur.

[0012] Toutefois, la vitesse de dissolution du principe actif avec ce type de compression n'est pas optimale et il reste nécessaire de disposer de solutions alternatives.

Résumé de l'invention

[0013] La présente invention découle de la mise en évidence inattendue, par les inventeurs, qu'une granulation d'un principe actif amphiphile en milieu solvant aprotique polaire par un polymère d'enrobage permettait d'éviter les interactions consécutives à la structure amphiphile de ces principes actifs, en particulier le phénomène de collage. De manière avantageuse, et également inattendue, ce procédé de granulation permet en outre d'optimiser la vitesse de dissolution du principe actif.

[0014] La présente invention concerne ainsi un procédé de granulation d'un principe actif amphiphile, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comprenant une étape d'enrobage du principe actif dans un solvant aprotique polaire en présence d'un liant polymérique, pour obtenir un granulé.

[0015] Dans un mode de réalisation de l'invention, le procédé défini ci-dessus comprend en outre une étape de séchage et/ou de tamisage du granulé.

[0016] La présente invention concerne également un granulé susceptible d'être obtenu par le procédé défini ci-dessus.

[0017] La présente invention concerne également un granulé comprenant un principe actif polaire, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, enrobé par un liant polymérique, et ayant une masse volumique de 0,5 à 0,7 g/mL et/ou une vitesse d'écoulement de 3 à 15 g/sec.

[0018] La présente invention concerne également une composition pharmaceutique ou médicament comprenant un granulé tel que défini ci-dessus.

[0019] Dans un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique ou médicament tel que défini ci-dessus comprend en outre au moins un autre principe actif, de préférence un antalgique et/ou un antihistaminique.

[0020] Dans un autre mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique ou médicament tel que défini ci-dessus est pour une utilisation dans la prévention ou le traitement d'une douleur, de la fièvre et/ou d'une inflammation.

Description détaillée de l'invention

[0021] *Principe actif amphiphile*

[0022] De préférence, le principe actif amphiphile selon l'invention comprend au moins un groupe acide carboxylique et au moins un groupe aryle comprenant de 6 à 50 atomes

de carbone.

- [0023] De préférence, le principe actif amphiphile est un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS).
- [0024] Comme on l'entend ici, les principes actifs amphiphiles, également nommés bipolaires, de type AINS sont des molécules dont le caractère hydrophobe est caractérisé par leur coefficient de partage octanol-eau ($\text{Log } P_{o/w}$), de préférence compris entre 2 et 5), et dont le caractère hydrophile est caractérisé par leur fonction acide carboxylique faible (avec de préférence un pK_a de l'ordre de 4). Ces structures amphiphiles développent en solution une tension superficielle mesurable.
- [0025] De préférence, le principe actif amphiphile est un AINS arylacétique, un AINS arylpropionique ou un AINS anthranilique.
- [0026] De préférence, le principe actif amphiphile est sélectionné dans le groupe constitué de l'ibuprofène, du kétoprofène, du naproxène, du flurbiprofène, de l'oxaprozine, de l'ibufénac, du diclofénac, de l'acéclofénac, du sulindac, de l'étodolac, du kétorolac, de l'indométacine, de l'acide méfénamique et de l'acide niflumique.
- [0027]

[Tableaux1]

Acides Anthraniliques		Log P	Pka
		<small>o/w</small>	
NIFLUMIC ACID	2-[3-(trifluoromethyl) anilino] pyridine-3-carboxylic acid	4,43	4,44
MEFENAMIC ACID	2-(2,3-dimethylanilino) benzoic acid	4,20	4,20
Acides Aryl-acétique		Log P	pKa
		<small>o/w</small>	
DICLOFENAC	2-[2-(2,6-dichloroanilino) phenyl] acetic acid	4,51	4,15
SULINDAC	2-[(3Z)-6-fluoro-2-methyl-3-[(4-methylsulfinylphenyl) methylidene] inden-1-yl] acetic acid	3,42	4,70
INDOMETACIN E	2-[1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl] acetic acid	4,27	4,50
ETODOLAC	2-(1,8-diethyl-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b] indol-1-yl) acetic acid	2,5	4,65
KETOROLAC	2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol(±)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylic acid *	2,3	3,84
Acides Aryl-propanoïque		Log P	pKa
		<small>o/w</small>	
IBUPROFEN	2-(4-Isobutylphenyl) propanoic acid*	3,87	4,91
KETOPROFEN	2-(3-Benzoylphenyl) propanoic acid*	3,12	4,45
NAPROXEN	2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propanoic acid*	3,18	4,15
FLURBIPROFE	2-(3-fluoro-4-phenylphenyl) propanoic acid	4,16	4,17

N			
OXAPROZINE	3-(4,5-diphenyl-1,3-oxazol-2-yl) propanoic acid	4,19	4,30

[0028] (*) isomères optiques

[0029] De préférence, le sel pharmaceutiquement acceptable du principe actif amphiphile est sélectionné dans le groupe constitué d'un sel de lithium, d'un sel de sodium, d'un sel de potassium, d'un sel de calcium, d'un sel d'aluminium, d'un sel de magnésium, d'un sel de zinc, d'un sel d'arginine, d'un sel de lysine, d'un sel d'histidine, d'un sel de choline, d'un sel d'éthanolamine, d'un sel de diéthanolamine, d'un sel de triéthanolamine, d'un sel d'éthylène diamine, et d'un sel de méglumine.

[0030] De préférence, le principe actif amphiphile ou le sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est le sel de lysine ou le sel de sodium de l'ibuprofène.

[0031] *Liant polymérique*

[0032] De préférence, le liant polymérique est une polyvinylpyrrolidone (povidone) ou un copolymère de polyvinylpyrrolidone, en particulier la copovidone (copolymère de la polyvinylpyrrolidone et de l'acétate de vinyle), un polyéthylèneglycol (PEG), un copolymère de polyoxypropylène (notamment de type POLOXAMER®), un copolymère de méthacrylate (notamment de type EUDRAGIT®).

[0033] De préférence, la quantité de liant polymérique est d'au moins 5% en poids par rapport au poids de principe actif.

[0034] *Solvant aprotique polaire*

[0035] Comme on l'entend ici, un solvant aprotique polaire possède une constante diélectrique significativement inférieure à celle de l'eau pour un moment dipolaire supérieur ou comparable.

[0036] De préférence, et comme la personne du métier le comprendra bien, le solvant aprotique polaire selon l'invention est un solvant pharmaceutiquement acceptable, en particulier un solvant de classe 2 ou 3 selon la classification de la Pharmacopée Européenne.

[0037] De préférence, le solvant aprotique polaire selon l'invention est sélectionné dans le groupe constitué de l'acétone, de l'acétate d'éthyle, de l'acétonitrile et du N,N-diméthyl-formamide.

[0038]

[Tableaux2]

Solvant	Constante diélectrique ϵ	Moment dipolaire $\mu(D)$	Classe
Eau	80	1,85	N.A.
Acétate d'éthyle	6	1,78	3
Acétone	21	2,88	3
Acétonitrile	37	3,92	2
N,N-diméthyl-formamide	38	3,82	2

[0039] N.A. : non applicable

[0040] En particulier, l'acétonitrile, le N,N-diméthyl-formamide, l'acétone et l'acétate d'éthyle ne solubilisent essentiellement pas le sel de sodium dihydraté de l'ibuprofène, c'est-à-dire que 1 g du principe actif considéré n'est pas dissous par 10'000 mL de solvant, ce qui permet d'en faciliter la granulation.

[0041] *Granulé*

[0042] De préférence, dans lequel la quantité de liant polymérique est d'au moins 5% en poids par rapport au poids de principe actif.

[0043] Plus préférablement, l'enrobage selon l'invention est réalisé en mélangeant le principe actif amphiphile et le liant polymérique dans un rapport en poids compris entre 10 et 20 % de liant par rapport au poids de principe actif.

[0044] Pour un volume de solvant compris entre 15 et 35% par rapport au poids de principe actif.

[0045] L'enrobage peut être réalisé dans un mélangeur granulateur pouvant opérer sous pression réduite et atmosphère inerte.

[0046] La différence de pression entre le mélangeur et l'extérieur peut être utilisée pour introduire le solvant et procéder au séchage du granulé obtenu. Pour les solvants moins volatiles, il est possible diminuer fortement la pression différentielle et opérer jusqu'à 30 mBar.

[0047] Après l'étape optionnelle de séchage, le granulé obtenu peut être tamisé, notamment au travers de deux tamis dont les dimensions nominales des mailles sont respectivement de 1,5 mm et 1 mm.

[0048] Avantagusement, le procédé selon l'invention évite les opérations classiques d'émottage et/ou de calibrage.

[0049] De préférence, les granulés obtenus présentent une densité de l'ordre de 0,50 à 0,70 g/mL et une vitesse d'écoulement de l'ordre de 3 à 15 g/sec.

[0050] *Composition pharmaceutique ou médicament*

- [0051] De préférence, la composition pharmaceutique ou le médicament selon l'invention est destiné ou se trouve sous une forme adaptée à une administration par la voie orale.
- [0052] De préférence, la composition pharmaceutique ou le médicament selon l'invention se présente sous la forme d'un comprimé, d'une gélule ou de granules pour suspension buvable.
- [0053] De préférence, la composition pharmaceutique ou le médicament selon l'invention est à dissolution rapide.
- [0054] De préférence, la composition pharmaceutique ou le médicament selon l'invention comprend également au moins un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.
- [0055] De préférence, la composition pharmaceutique ou le médicament selon l'invention est sous forme d'un comprimé comprenant au moins un excipient hydrophile, de préférence de la silice et du mannitol, au moins un agent désintégrant, de préférence la croscarmellose de sodium, et au moins un agent lubrifiant, de préférence le stéarate de magnésium.
- [0056] Une phase externe est ajoutée aux granulés selon l'invention pour former un comprimé. Ainsi, les excipients et agents ci-dessus constituent la phase externe du comprimé. La phase externe comprend plus particulièrement des agents choisis parmi :
- [0057] • des agents de remplissage, tel que le mannitol ou le PROSOLV HD90® (composition comportant 98 % cellulose microcristalline et 2 % de silice colloïdale) ;
- des agents de désintégration, tels que la croscarmellose sodique ;
- des agents d'écoulement, tels que la silice colloïdale hydratée, notamment selon la Pharmacopée Européenne (en particulier la silice précipitée type LEVILITE® ou silice méso-poreuse type SYLOID®)
- des agents de lubrification, comme le stéarate de magnésium.
- [0058] De préférence, les compositions pharmaceutiques et les médicaments selon l'invention, notamment les comprimés selon l'invention, ne comprennent pas d'excipients susceptibles de modifier le pH gastrique et de générer dans l'estomac un dégagement de gaz carbonique. Plus préférablement, les compositions pharmaceutiques et les médicaments selon l'invention, notamment les comprimés selon l'invention, ne comprennent pas de carbonates et de bicarbonates de sodium, de citrates et de phosphates de sodium ou de bases fortes, telle que la potasse.
- [0059] De préférence, la phase externe représente moins de 50 % du poids du mélange du granulé et de la phase externe.
- [0060] La compression du comprimé peut être réalisée sur machine rotative avec des poinçons classiques.
- [0061] L'enrobage du comprimé peut être réalisé classiquement dans une turbine de pel-

liculage. De préférence, l'enrobage du comprimé sera conduit à une température inférieure à 35°C. Les agents d'enrobage du comprimé sont choisis tels qu'ils adhèrent à la surface des comprimés compte tenu de la tension superficielle du sel de sodium de l'ibuprofène. Selon l'invention, les enrobages à base d'alcool polyvinylique sont préférés à ceux à base d'hypermellose.

[0062] *Autre principe actif*

[0063] De préférence, l'autre principe actif est sélectionné dans le groupe constitué du paracétamol, de la codéine, de l'oxycodone, de la caféine, de la phényléphrine et de la pseudoéphédrine.

[0064] L'invention sera davantage explicitée, de manière non limitative, par les exemples et les figures qui suivent.

Description des figures

[0065] La figure 1 est un schéma de préparation d'un comprimé selon l'invention.

[0066] La figure 2 représente la cinétique de dissolution *in vitro* de comprimés selon l'invention (G17, G34-F42, G35-F46) et de comprimés commerciaux (Nurofen® 512 mg lot BW538, Nurofen® 400 mg lot DL365) (pourcentage de dissolution, axe des ordonnées) dans les mêmes conditions (pH = 6,8) en fonction du temps (axe des abscisses, en minutes).

[0067] La figure 3 représente le pourcentage de dissolution d'un comprimé selon l'invention (IBUNA 512 mg) et de la spécialité NUROFEN® 400 mg lot DL 365 (axe des ordonnées, en µg/mL) en fonction du temps (axe des abscisses, en minutes) dans 900 mL d'une solution à pH 6,8, sous agitation à 50 tours par minutes.

[0068] La figure 4 représente la cinétique de dissolution *in vitro* d'un comprimé selon l'invention à pH = 6,8 (pourcentage de dissolution) et *in vivo* (en pourcentage de Cmax) (axe des ordonnées) en fonction du temps (axe des abscisses, en minutes).

Exemples

[0069] Le schéma général du procédé utilisé dans les exemples qui suivent est donné dans la **Figure 1**.

[0070] La compression est réalisée sur machine rotative type KYLLIAN LX20 avec des poinçons classiques. L'enrobage du comprimé est réalisé dans une turbine de pelliculage type DRIACOATER (DRIAM GmbH).

[0071] **Exemples 1, 2 et 3 : Comprimés d'ibuprofène sel de sodium obtenus par granulation en solvant aprotique polaire**

[0072]

[Tableaux3]

EXEMPLE 1 - G17	
Ingrédients	mg/comprimé
Phase Interne	
Ibuprofène sel de sodium dihydrate (granulation acétonitrile)	512.00
Povidone (PLASDONE K29/32)	55.00
Acétonitrile (solvant intermédiaire)	
Phase externe	
Mannitol (PEARLITOL® SD200)	235.55
Croscarmellose sodique (VIVASOL®)	45.00
Silice Hydratée (LEVILITE®)	100.00
Stéarate de magnésium	14.45
Mélange avant compression	
Temps écoulement (Sec.)	12.62
Volume apparents (mL)	
V10	269
V1250	257
Masse volumique (g/mL)	0.34
Indice de compressibilité	13
Indice de Hausner	1.15
Comprimés	
Masse moyenne (mg)	962
Dureté (N)	75.7
Désagrégation (min.)	
Dissolution % 15 min.	90
Friabilité %	0.49
Clivage	0
Grippage	0

[Tableaux4]

EXEMPLE 2 - G34-F42	
Ingrédients	mg/comprimé
Phase Interne	
Ibuprofène sel de sodium dihydrate (granulation acétone)	512.00
Povidone (PLASDONE K29/32)	80.00
Acétonitrile (solvant intermédiaire)	
Phase externe	
Mannitol (PEARLITOL® SD200)	235.55
Croscarmellose sodique (VIVASOL®)	45.00
Silice Hydratée (LEVILITE®)	100.00
Stéarate de magnésium	14.45
Mélange avant compression	
Temps écoulement (g/sec.)	13.72
Volume apparents (mL)	
V10	224
V1250	211
Masse volumique (g/mL)	0.42
Indice de compressibilité	13
Indice de Hausner	1.14
Comprimés	
Masse moyenne (mg)	987
Dureté (N)	82.4
Désagrégation (min.)	10.4
Dissolution % 15 min.	81
Friabilité %	0.76
Clivage	0
Grippage	0

[0074]

[Tableaux5]

EXEMPLE 3 - G35-F46	
Ingrédients	mg/comprimé
Phase Interne	
Ibuprofène sel de sodium dihydrate (granulation acétate d'éthyle)	512.00
Povidone (PLASDONE K29/32)	80.00
Acétonitrile (solvant intermédiaire)	
Phase externe	
Mannitol (PEARLITOL® SD200)	242.62
Croscarmellose sodique (VIVASOL®)	46.35
Silice Hydratée (LEVILITE®)	46.00
Stéarate de magnésium	17.00
Mélange avant compression	
Temps écoulement (g/sec.)	15.27
Volume apparents (mL)	
V10	225
V1250	212
Masse volumique (g/L)	0.37
Indice de compressibilité	13
Indice de Hausner	1.14
Comprimés	
Masse moyenne (mg)	970
Dureté (N)	80
Désagrégation (min.)	12.36
Dissolution % 15 min.	76.4
Friabilité %	0.2
Clivage	0
Grippage	0

[0075] Les trois exemples rapportés ci-dessus utilisent des solvants aprotiques polaires selon

l'invention différents : l'acétonitrile dans l'exemple 1, l'acétone dans l'exemple 2, l'acétate d'éthyle dans l'exemple 3. La granulation dans les 3 exemples est effectuée avec de la Povidone (Ph. Eur.).

[0076] Les tableaux ci-dessous présentent à titre d'exemple les caractéristiques de granulés selon l'invention obtenus en acétone :

[0077] [Tableaux6]

Granulé lot 729740	
Ingrédients	mg
Ibuprofène sel de sodium dihydrate	512.00
Povidone (PLASDONE K29/32)	55.00
Acétone (solvant intermédiaire)	Quantum satis
Propriétés pharmaco-techniques	
Temps écoulement (Sec.)	10.3
Volume apparents (mL)	
V10	182
V1250	161
Masse volumique avant tassement (g/mL)	0.55
Masse volumique après tassement (g/mL)	0.62
Indice de compressibilité	21
Indice de Hausner	1.13

[0078]

[Tableaux7]

Granulé lot 729650	
Ingrédients	mg
Ibuprofène sel de sodium dihydrate	512.00
Povidone (PLASDONE K29/32)	55.00
Acétone (solvant intermédiaire)	Quantum satis
Propriétés pharmaco-techniques	
Temps écoulement (Sec.)	12.1
Volume apparents (mL)	
V10	185
V1250	149
Masse volumique avant tassement (g/mL)	0.54
Masse volumique après tassement (g/mL)	0.67
Indice de compressibilité	36
Indice de Hausner	1.24

- [0079] Les phases externes des comprimés comportent :
- [0080] – deux excipients hydrophiles : le Mannitol et la Silice hydratée (Ph. Eur.) cette dernière pouvant selon la qualité (LEVILITE® ou SYLOID®) avoir un caractère hydrophile plus ou moins prononcé ;
- un désintégrant : la croscarmellose sodique, et
- un lubrifiant : le stéarate de magnésium.
- [0081] Ces formulations permettent d'obtenir un grain, composé du granulé de principe actif et de la phase externe, qui présente un bon écoulement, une aptitude à la compression satisfaisante (indice de HAUSSNER de 1,14-1,15) qui se traduit par des comprimés dont la dureté est comprise entre et 76 et 83 N et qui ne présentent : ni clivage, ni traces de collage, ni grippage, avec une friabilité inférieure à 1%.
- [0082] Par ailleurs l'étude de leur dissolution selon la Pharmacopée Européenne à 37°C dans 900 mL de tampon pH 6,8 montre une dissolution rapide de l'ibuprofène sel de sodium puisque en 15 minutes sont dissous :
- [0083] - 90 % de l'exemple 1 (granulation acétonitrile)
- [0084] - 80% de l'exemple 2 (granulation acétone)
- [0085] - 76% de l'exemple 3 (granulation acétate d'éthyle).
- [0086] Ces résultats sont confirmés par la comparaison de vitesse de dissolution exprimée en pourcentage dissout par minute de ces trois formulations selon l'invention en fonction

du temps par rapport à celle de comprimés de spécialités de référence formulées soit avec l'ibuprofène sel de sodium, à savoir NUROFEN® Max Strength 512 mg lot BW 538, soit avec l'ibuprofène forme acide, à savoir NUROFEN® 400 mg lot DL365.

[0087] Les résultats de la **Figure 2** montrent qu'avantageusement les formulations selon l'invention atteignent leur vitesse maximale de dissolution dès la 5^{ème} minute contrairement aux deux produits de référence dont la dissolution ne commence qu'après 5 minutes (NUROFEN® Max Strength 512 mg) et 10 minutes (NUROFEN® 400 mg), leur vitesse maximale n'étant atteinte respectivement qu'au bout de 12 à 15 minutes et avec des valeurs de vitesse maximales supérieures pour les formulations utilisant la forme salifiée de l'ibuprofène.

[0088] **Exemple 4 : Comprimés pelliculés d'ibuprofène sel de sodium obtenus par granulation en solvant aprotique polaire**

[0089] La formulation ci-après est issue de l'exemple 2 ci-dessus. Après ajout de la phase externe et compression pour former le comprimé, elle est finalisée par une composition filmogène à base d'alcool polyvinylique :

[0090] [Tableaux8]

Ingrédients	% m/m	512 mg/comprimé pelliculé
Sodium ibuprofène di-hydrate (granulation acétone)	52.15	512.00
Copovidone	8.15	80.00
Mannitol	24.71	242.62
Sodium croscarmellose	4.72	46.35
Silice colloïdale hydratée	4.69	46.00
Magnésium stéarate	1.73	17.00
Composition poly(vinyl alcool)	3.85	37.76
Total pour un comprimé pelliculé	100.00	981.73

[0091] Sa vitesse de dissolution a été étudiée comparativement à la spécialité NUROFEN® FLASH 684 mg sel de lysine (équivalent à 400 mg d'ibuprofène) :

[0092] Une étude de sa pharmacocinétique chez 20 volontaires sains après administration d'une dose de 512 mg équivalente à 400 mg Ibuprofène forme acide a été réalisée comparativement à celle d'une dose de 400 mg de la forme acide (NUROFEN® 400 mg).

[0093] Les résultats ci-après montrent, de manière avantageuse et inattendue, que la formulation selon l'invention (IBUNA) atteint la concentration maximale dès $t = 0,62$ h

(37 min.) contre $t = 1$ h pour la référence (NUROFEN®) correspondant à la forme acide de l'Ibuprofène. Les concentrations maximales atteintes sont significativement différentes la différence étant de 30 % en faveur de la formulation selon l'invention.

[0094] [Tableaux9]

Paramètre (Unité)	IBUNA 512 mg Batch 715860 (N=20)		NUROFEN® 400 mg Batch DL365 (N=20)	
	Moyenne	(C.V. %)	Moyenne	(C.V. %)
C_{max} (µg/mL)	47.576	(21.8)	34.183	(21.4)
$\ln(C_{max})$	3.8401	(5.6)	3.5097	(6.2)
T_{max} (heures) ^a	0.62	(0.33-0.83)	1.00	(0.62-4.00)
AUC_{0-T} (µg·h/mL)	123.106	(25.7)	128.293	(24.3)
$\ln(AUC_{0-T})$	4.7821	(5.3)	4.8273	(4.9)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	126.271	(26.5)	132.598	(24.7)
$\ln(AUC_{0-\infty})$	4.8058	(5.4)	4.8593	(5.0)
Aire résiduelle (%)	2.33	(52.3)	3.13	(59.0)
λ_z (heures ⁻¹)	0.3118	(15.7)	0.3025	(16.4)
T_{half} (heures)	2.27	(15.1)	2.36	(19.3)

[0095] Les courbes correspondantes sont présentées en **figure 3** .

[0096] Par ailleurs, la corrélation entre les résultats de cinétique de dissolution *in vitro* (pH = 6,8) et *in vivo* a été vérifiée (**figure 4**).

[0097] Brièvement, pour une même abscisse (temps en min.), le pourcentage dissout (% dissolution) et la concentration sérique mesurée exprimée en pourcentage de concentration maximale mesurée (% C_{max}) ont été reportés en ordonnée. Après un décalage de 10 minutes, correspondant à la différence des temps de désintégration des comprimés selon l'invention *in vitro* et *in vivo*, on constate un parallélisme des deux courbes traduisant une vitesse constante de l'absorption du principe actif. Celle-ci est parfaitement simulée par la courbe de dissolution. Dès 20 minutes les 2 courbes convergent vers l'ordonnée 100 % atteinte à 30 minutes.

[0098] **Exemple 5 : Comprimés ibuprofène sel de sodium di-hydrate 512 mg + caféine anhydre 100 mg**

[0099] La caféine anhydre selon la Pharmacopée Européenne est préférée, elle est directement ajoutée à la phase externe de la formulation du comprimé de 512 mg d'ibuprofène sel de sodium di-hydrate.

[0100] [Tableaux10]

IBUCAF - Batch 729740	EXEMPLE 5
Ingrédients	mg/comprimé
Phase Interne	
Ibuprofène sel de sodium dihydrate	512.00
Copovidone (PLASDONE® S630)	80.00
Acétone (solvant intermédiaire)	
Phase externe	
Caféine	100.00
Mannitol (PEARLITOL® SD200)	242.62
Croscarmellose sodique (VIVASOL®)	46.35
Silice Hydratée (SYLOID®)	46.00
Stéarate de magnésium	17.00
Composition poly(vinyl alcool)	42.00
Total pour un comprimé pelliculé	1085.97
Mélange avant compression	
Temps écoulement (g/sec.)	7.47
Volume apparents (mL)	
V0	182
V1250	132
Densité D0 (g/mL)	0.55
Indice de compressibilité	27.5
Indice de Haussner	1.38
Comprimés	
Masse moyenne (mg)	1086
Dureté (N)	118
Désagrégation (min.)	11:07
Friabilité %	0.2
Clivage	0
Grippage	0

[0101] **Exemple 6 : Gélules ibuprofène sel de sodium dihydrate 256 mg**

[0102] A partir du granulé préparé selon l'invention, on peut ajouter en phase externe du mannitol pour corriger les variations de densité du granulé et un lubrifiant comme l'acide stéarique par exemple et produire directement des gélules, notamment de taille 2, par bourrage / arasage.

[0103] **Exemple 7 : Gélules ibuprofène sel de sodium dihydrate 256 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg**

[0104] Alternativement, à partir du granulé préparé selon l'invention, on peut fabriquer une combinaison avec le chlorhydrate de pseudoéphédrine qui est rajoutée en phase externe ainsi que du mannitol et un lubrifiant. Le mannitol est ajouté en quantité variable afin de corriger les variations de densité du granulé et permettre le remplissage et la production de gélule, notamment de taille 1, par bourrage / arasage.

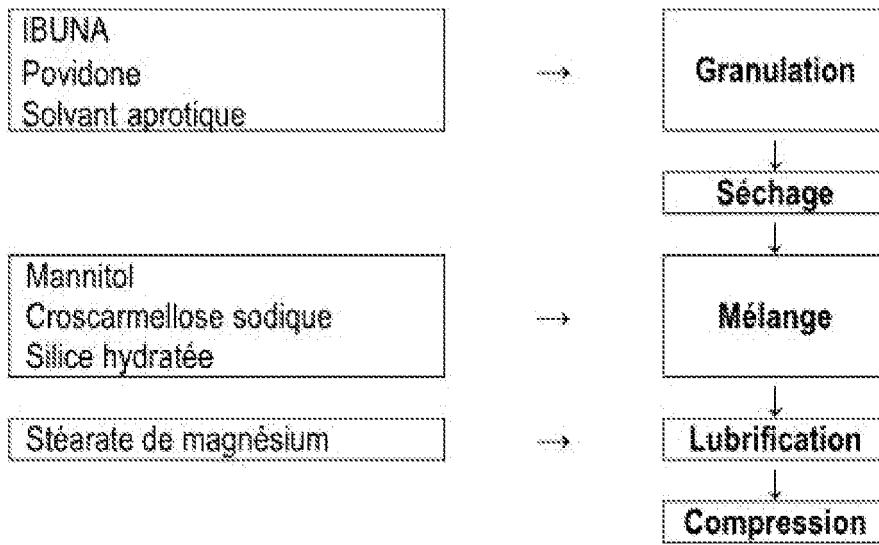
Revendications

- [Revendication 1] Procédé de granulation d'un principe actif amphiphile, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comprenant une étape d'enrobage du principe actif dans un solvant aprotique polaire en présence d'un liant polymérique, pour obtenir un granulé.
- [Revendication 2] Procédé selon la revendication 1, dans lequel le principe actif amphiphile comprend au moins un groupe acide carboxylique et au moins un groupe aryle comprenant de 6 à 50 atomes de carbone.
- [Revendication 3] Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le principe actif amphiphile est un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS).
- [Revendication 4] Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, dans lequel le principe actif amphiphile est un AINS arylacétique, un AINS arylpropionique ou un AINS anthranilique.
- [Revendication 5] Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, dans lequel le principe actif amphiphile est sélectionné dans le groupe constitué de l'ibuprofène, du kétoprofène, du naproxène, du flurbiprofène, de l'oxaprozine, de l'ibufénac, du diclofénac, de l'acéclofénac, du sulindac, de l'étodolac, du kétorolac, de l'indométacine, de l'acide méfénamique et de l'acide niflumique.
- [Revendication 6] Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel le sel pharmaceutiquement acceptable du principe actif amphiphile est sélectionné dans le groupe constitué d'un sel de lithium, d'un sel de sodium, d'un sel de potassium, d'un sel de calcium, d'un sel d'aluminium, d'un sel de magnésium, d'un sel de zinc, d'un sel d'arginine, d'un sel de lysine, d'un sel d'histidine, d'un sel de choline, d'un sel d'éthanolamine, d'un sel de diéthanolamine, d'un sel de triéthanolamine, d'un sel d'éthylène diamine, et d'un sel de méglumine.
- [Revendication 7] Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, dans lequel le principe actif amphiphile ou le sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est le sel de lysine ou le sel de sodium de l'ibuprofène.
- [Revendication 8] Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, dans lequel le liant polymérique est une polyvinylpyrrolidone (povidone) ou un copolymère de polyvinylpyrrolidone, en particulier la copovidone (copolymère de la polyvinylpyrrolidone et de l'acétate de vinyle), un polyéthylèneglycol (PEG), un copolymère de polyoxypropylène, ou un copolymère de méthacrylate.
- [Revendication 9] Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, dans lequel la quantité de

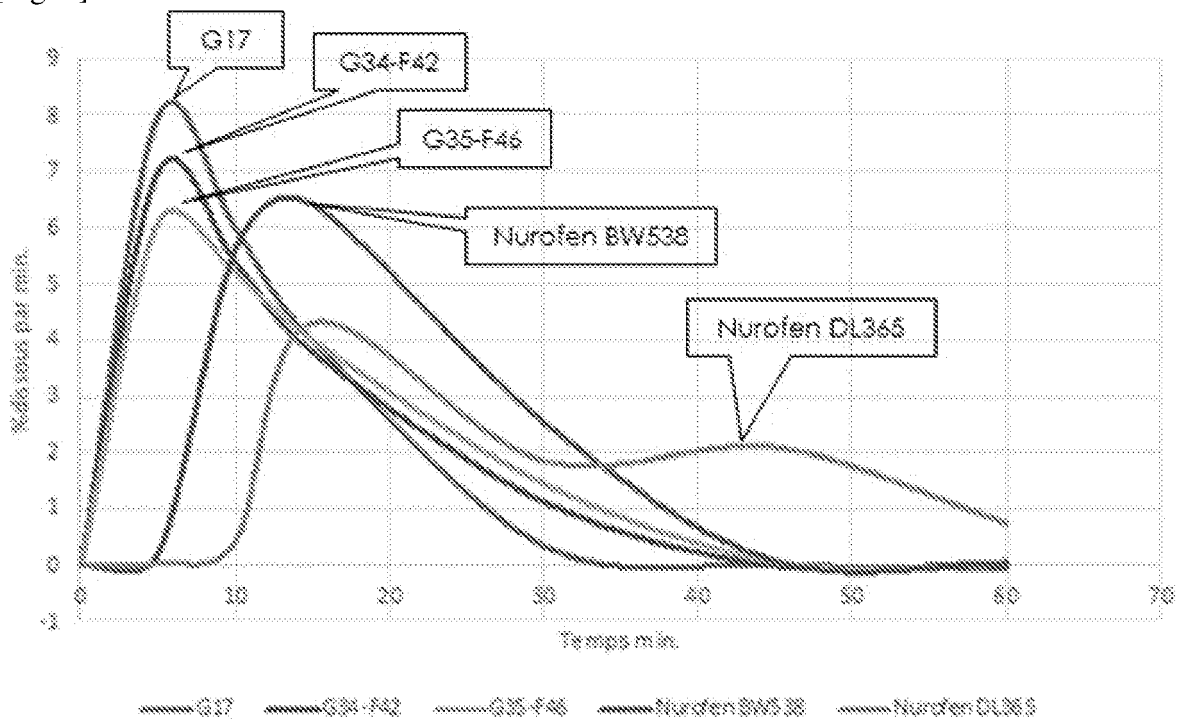
- liant polymérique est d'au moins 5 % en poids par rapport au poids de principe actif.
- [Revendication 10] Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, dans lequel le solvant aprotique polaire est sélectionné dans le groupe constitué de l'acétone, de l'acétate d'éthyle, de l'acétonitrile et du N,N-diméthyl-formamide ou leur mélange.
- [Revendication 11] Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, comprenant en outre une étape de séchage et/ou de tamisage du granulé.
- [Revendication 12] Granulé susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 à 11.
- [Revendication 13] Granulé comprenant un principe actif polaire, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, enrobé par un liant polymérique, et ayant une masse volumique de 0,5 à 0,7 g/mL et/ou une vitesse d'écoulement de 3 à 15 g/sec.
- [Revendication 14] Granulé selon la revendication 13 dans lequel le principe actif amphiphile comprend au moins un groupe acide carboxylique et au moins un groupe aryle comprenant de 6 à 50 atomes de carbone.
- [Revendication 15] Granulé selon la revendication 13 ou 14, dans lequel le principe actif amphiphile est un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS).
- [Revendication 16] Granulé selon l'une des revendications 13 à 15, dans lequel le principe actif amphiphile est un AINS arylacétique, un AINS arylpropionique ou AINS anthranilique.
- [Revendication 17] Granulé selon l'une des revendications 13 à 16, dans lequel le principe actif polaire est sélectionné dans le groupe constitué de l'ibuprofène, du kétoprofène, du naproxène, du flurbiprofène, de l'ooxaprozine, de l'ibufénac, du diclofénac, de l'acéclofénac, du sulindac, de l'étodolac, du kétorolac, de l'indométacine, de l'acide méfénamique et de l'acide niflumique.
- [Revendication 18] Granulé selon l'une des revendications 13 à 17, dans lequel le sel pharmaceutiquement acceptable du principe actif polaire est sélectionné dans le groupe constitué d'un sel de lithium, d'un sel de sodium, d'un sel de potassium, d'un sel de calcium, d'un sel d'aluminium, d'un sel de magnésium, d'un sel de zinc, d'un sel d'arginine, d'un sel de lysine, d'un sel d'histidine, d'un sel de choline, d'un sel d'éthanolamine, d'un sel de diéthanolamine, d'un sel de triéthanolamine, d'un sel d'éthylène diamine, et d'un sel de méglumine.
- [Revendication 19] Granulé selon l'une des revendications 13 à 18, dans lequel le principe actif amphiphile ou le sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est

- le sel de lysine ou le sel de sodium de l'ibuprofène.
- [Revendication 20] Granulé selon l'une des revendications 13 à 19, dans lequel le liant polymérique est une polyvinylpyrrolidone (povidone) ou un copolymère de polyvinylpyrrolidone, en particulier la copovidone (copolymère de la polyvinylpyrrolidone et de l'acétate de vinyle), un polyéthylèneglycol (PEG), un copolymère de polyoxypropylène, ou un copolymère de méthacrylate.
- [Revendication 21] Granulé selon l'une des revendications 13 à 20, dans lequel la quantité de liant polymérique est d'au moins 5 % en poids par rapport au poids de principe actif.
- [Revendication 22] Composition pharmaceutique ou médicament comprenant un granulé selon l'une des revendications 12 à 21.
- [Revendication 23] Composition pharmaceutique ou médicament selon la revendication 22, se présentant sous la forme d'un comprimé, d'une gélule ou de granules pour suspension buvable.
- [Revendication 24] Composition pharmaceutique ou médicament selon la revendication 22 ou 23 comprenant en outre au moins un autre principe actif, de préférence un antalgique et/ou un antihistaminique.
- [Revendication 25] Composition pharmaceutique ou médicament selon la revendication 24 dans lequel l'autre principe actif est sélectionné dans le groupe constitué du paracétamol, de la codéine, de l'oxycodone, de la caféine, de la phényléphrine et de la pseudoéphédrine.
- [Revendication 26] Composition pharmaceutique ou médicament selon l'une des revendications 22 à 25 à dissolution rapide.
- [Revendication 27] Composition pharmaceutique ou médicament selon la revendication 26, sous forme d'un comprimé comprenant au moins un excipient hydrophile, de préférence de la silice et du mannitol, au moins un agent désintégrant, de préférence la croscarmellose de sodium, et au moins un agent lubrifiant, de préférence le stéarate de magnésium.
- [Revendication 28] Composition pharmaceutique ou médicament selon l'une quelconque des revendications 22 à 27, pour une utilisation dans la prévention ou le traitement d'une douleur, de la fièvre et/ou d'une inflammation.

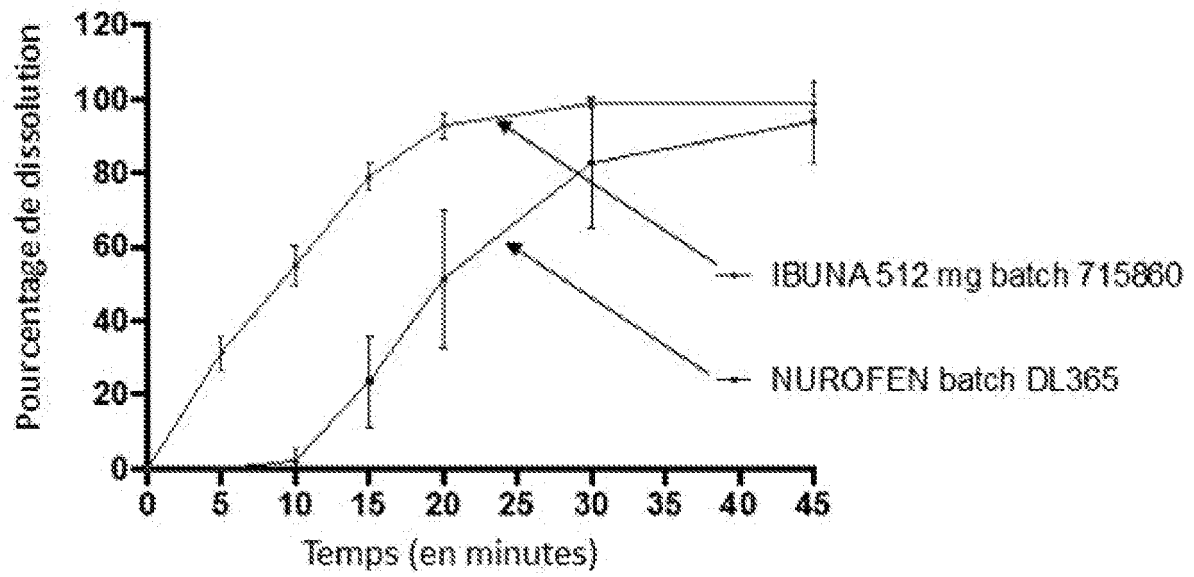
[Fig. 1]



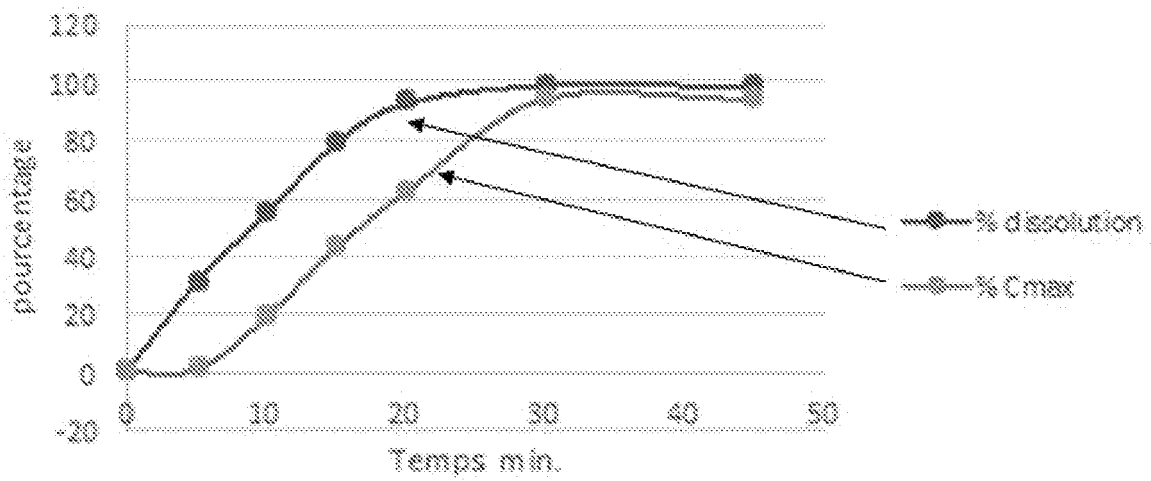
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

EP 0 297 866 A2 (BOOTS CO PLC [GB])
4 janvier 1989 (1989-01-04)

US 2013/345320 A1 (KOLTER KARL [DE] ET AL)
26 décembre 2013 (2013-12-26)

KAWATA M: "Preparation and Dissolution
Pattern of Eudragit RS Microcapsules
Containing Ketoprofen",
CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN,
PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP,
vol. 34, no. 6, 25 juin 1986 (1986-06-25),
pages 2618-2623, XP009123800,
ISSN: 0009-2363

AMRIT PAUDEL ET AL: "Influence of Solvent
Composition on the Miscibility and
Physical Stability of Naproxen/PVP K 25
Solid Dispersions Prepared by Cosolvent
Spray-Drying",
PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC
PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NL,
vol. 29, no. 1,
20 juillet 2011 (2011-07-20), pages
251-270, XP019993278,
ISSN: 1573-904X, DOI:
10.1007/S11095-011-0539-X

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

NEANT

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES

NEANT