

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 06915

⑤④ Nouveau médicament à base de chlorhydrate de benfluorex pour le traitement du diabète.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. ³). A 61 K 9/30, 31/235.

②② Date de dépôt..... 7 avril 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 40 du 8-10-1982.

⑦① Déposant : SCIENCE UNION ET CIE, SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RECHERCHE MÉDICALE,
résidant en France.

⑦② Invention de : Jacques Servier.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Jeannine Bregonzio,
22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine.

La présente invention a pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées à traiter les manifestations pathologiques liées au diabète ainsi qu'un procédé spécial pour les préparer.

5 La présente invention a plus particulièrement pour objet des compositions pharmaceutiques à effet prolongé contenant à titre de principe actif du chlorhydrate de benfluorex en mélange avec des excipients adaptés pour réaliser une libération progressive et prolongée à l'intérieur du tube digestif.

10 L'invention a spécifiquement pour objet des compositions pharmaceutiques à effet prolongé, caractérisées en ce qu'elles renferment du chlorhydrate de benfluorex inclus dans une matrice hydrophobe digestible et dispersé dans des excipients de compression formant un réseau hydrophile.

La quantité de principe actif inclus dans ces formes pharmaceutiques s'échelonne entre 200 et 500 mg par prise unitaire. Cette posologie est sensiblement plus élevée que celle mentionnée antérieurement dans le brevet français n° 6564 M . Les nouvelles compositions pharmaceutiques objet du brevet, non seulement assurent une biodisponibilité considérablement supérieure à celle des doses équivalentes administrées en formes buccales ordinaires, mais surtout apportent des propriétés thérapeutiques qui n'avaient pu être
20 jusqu'ici mises en évidence.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont présentées sous l'une des formes adaptées à l'administration par voie buccale comme les comprimés, les comprimés enrobés, les dragées ou les gélules. La teneur en principe actif s'échelonne entre 200 et 500 mg et de préférence se situe à
25 300 mg.

La posologie habituelle est de deux comprimés par jour mais elle peut être ramenée à un comprimé par jour en fonction des résultats biologiques. Les études pharmacocinétiques ont montré que l'administration d'un comprimé selon l'invention à 300 mg permet d'obtenir un pic sanguin maximum en cinq
30 heures au lieu de une heure avec les formes pharmaceutiques antérieurement connues et une demi-vie plasmatique de plus de vingt heures contre cinq heures pour les formes normales. Il en résulte une biodisponibilité voisine de 100 %.

Un autre avantage des compositions pharmaceutiques selon l'invention réside dans le fait que le pic maximum plasmatique obtenu est sensiblement
35 moins élevé que celui obtenu avec une quantité équivalente de principe actif administré sous la forme de compositions pharmaceutiques classiques. En d'autres termes, l'effet produit est moins brutal, aussi rapide dans son

apparition et beaucoup plus prolongé. La courbe de pharmacocinétique montre encore la présence de principe actif au bout de cinquante heures avec les compositions selon l'invention alors que l'administration de la même dose sous une forme usuelle buvable ne permet plus de détecter que des taux sanguins à peine appréciables au bout de vingt heures.

Les compositions selon l'invention manifestent des propriétés hypoglycémiantes, hypolipidémiantes et hypo-uricémiantes.

Elles permettent donc de traiter efficacement avec une posologie simple les manifestations du diabète. Elles sont actives sur les hyperglycémies. Elles entraînent une baisse significative et une normalisation des taux plasmatiques pendant tout le nyctémère sans variation importante.

En outre, elles entraînent une baisse significative des taux plasmatiques des triglycérides et du cholestérol avec une action favorable significative sur le taux des lipoprotéines à haute densité (HDL).

Elles ont encore l'avantage d'être un médicament sûr et de bonne acceptabilité, ne pouvant entraîner d'hypoglycémies, d'acidose lactique ni d'interférences médicamenteuses. Elles ne causent pas davantage de troubles gastro-intestinaux ni d'effets sur le système nerveux central.

Elles conviennent donc pour le traitement du diabète de la maturité avec ou sans surcharge pondérale, isolé ou associé à des anomalies lipidiques.

Elles sont utiles également dans le traitement des hyperlipidémies (hypertriglycéridémies et/ou hypercholestérolémies) et dans le traitement des surcharges métaboliques.

L'invention a également pour objet un procédé d'obtention des nouvelles compositions pharmaceutiques caractérisé en ce que l'on incorpore le principe actif dans la structure cristalline d'une matrice hydrophobe digestible, puis divise cette masse par extrusion et mélange le vermicelle résultant à des excipients de compression formant un réseau hydrophile, comprime le mélange obtenu sur une presse équipée de poinçons, enrobe les comprimés formés avec une suspension d'enrobage puis avec une solution de cirage.

Dans un mode d'exécution actuellement préféré, la matrice hydrophobe digestible est un glycéride semi-synthétique d'acides gras comme le trimyristate de glycéride vendu sous la marque Dynasan 114 par la Société Dynamit Nobel. On peut également utiliser du palmito stéarate de glycérile vendu sous la marque Softisan vendu par la firme Dynamit Nobel qui est constitué par un mélange à 50 % de palmitate de glycérile et de stéarate de glycérile. La nature de cette matrice est choisie de façon à posséder un point

de fusion supérieur à 50° permettant l'extrusion sans se liquéfier et une aptitude à être hydrolysé sous l'influence des enzymes lipasiques du tube digestif.

Les excipients de compression comprennent des agents de délitement, des agents liants et des agents diluants. Comme agent diluant, on utilise la silice colloïdale ou la cellulose. Comme agent de délitement, on utilise le carboxyméthyl amidon, la polyvinyl pyrrolidone et le Primojel. Comme agent liant, on utilise une cellulose modifiée, comme par exemple, celle vendue sous la marque Avicel PH 102.

Les agents d'enrobage sont une hydroxypropyl cellulose associée ou non à un agent tensio-actif, à un agent plastifiant et/ou à un agent de lubrification.

Les agents de cirage sont des polymères de l'éthylène glycol à haut poids moléculaire.

L'effet retard est obtenu essentiellement par la dispersion de la matrice grasse hydrophobe digestible après extrusion dans l'excipient de compression. La même masse hydrophobe non extrudée ne manifeste pas le même retard à la libération du principe actif.

Les comprimés ainsi obtenus peuvent en outre renfermer un agent opacifiant ou colorant.

La couche extérieure peut encore être revêtue d'une pellicule, d'un film plastique, par dispersion d'un ester de cellulose ou d'une protéine peu digestible comme la Kératine.

Les vitesses de dissolution d'une fabrication à l'autre sont très constantes. La libération du principe actif mesuré par la méthode de Poste (Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics 1ère édition, p. 112) est supérieure à huit heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 :

Préparation de comprimés retard à 300 mg de principe actif :

Chlorhydrate de Benfluorex	3.450 g
Sel de sodium du Carboxyméthylamidon	230 g
Cellulose microcristalline	2.300 g
Trimyrystate de glycérile	3.450 g

	Glycérol	9,7 g
	Hydroxypropyl cellulose	250 g
	Lauryl sulfate de sodium	1,2 g
	Colorants minéraux	9,6 g
5	Opacifiant minéral	48 g
	Polyéthylène glycol 6000	8,2 g
	Polyvinylpyrrolidone	371,45 g
	Silice colloïdale	8,05 g
	Stéarate de magnésium	15 g
10	Talc	195,5 g
	Eau (pour la suspension d'enrobage)	17.702 g
	Eau (pour la solution de cirage)	100 g
	Masse pour 10.000 comprimés.	

On pèse le trimyrystate de glycéryle et on l'introduit dans un mélangeur planétaire à cuve chauffante. On chauffe jusqu'à 60° environ pour faire fondre totalement cette masse. On introduit alors le chlorhydrate de benfluorex dans le glycéride fondu par petites portions et on mélange tout en maintenant la température à 45° environ.

La suspension obtenue est extrudée sur un extrudeur muni d'une grille dont les orifices ont 1,1 mm de diamètre. L'ensemble d'extrusion est maintenu à une température de l'ordre de 40 à 45°. L'extrudeur fonctionne en extrusion radiale ou frontale. Le granulé obtenu refroidi à 20° environ, est calibré sur un granulateur oscillant, équipé d'une grille dont les mailles ont 2,5mm d'ouverture.

On mélange alors le grain obtenu avec la silice colloïdale puis avec les excipients de compression (cellulose, carboxyméthylamidon, polyvinylpyrrolidone et talc). Le mélange ainsi obtenu est comprimé sur une presse équipée de poinçons en forme de bâtonnets (19 X 8 mm) pour former des comprimés finis au poids moyen unitaire de 0,87 g. On enrobe ensuite les comprimés avec 3 kgs de la suspension d'enrobage pour obtenir un poids moyen unitaire de 0,89 g. On cire enfin les comprimés enrobés avec 0,150 litre de la solution de cirage. Les comprimés pelliculés ainsi formés après séchage pèsent en moyenne 0,895g.

Le temps de désagrégation est de deux minutes environ.

Le temps de dissolution du principe actif est de :

30 minutes	28 - 30 %
60 minutes	34 - 37 %

120 minutes	42,6 - 46,5 %
240 minutes	52,8 - 58 %
480 minutes	66 - 71 %

5

EXEMPLE II :

Les compositions selon l'invention ont fait l'objet d'une expérimentation clinique multicentrique en double insu vis-à-vis d'un placebo sur des diabétiques obèses. On a constaté que pour un même régime alimentaire, la perte de poids était à peu près la même pour les sujets traités que pour les sujets recevant le placebo, mais que la normalisation de la glycémie n'intervenait que chez les sujets recevant la composition selon l'invention. Chez les sujets recevant le placebo, aucune variation significative de la glycémie n'a été observée.

15

EXEMPLE III :

Etude cinétique sanguine comparative par administration d'un comprimé à 300 mg de Chlorhydrate de Benfluorex, obtenu selon le procédé de l'invention et par administration de 300 mg d'une solution de Chlorhydrate de Benfluorex.

20

25

30

35

RE V E N D I C A T I O N S

1) De nouvelles compositions pharmaceutiques destinées à traiter les manifestations pathologiques liées au diabète caractérisées en ce qu'elles renferment à titre de principe actif du Chlorhydrate de Benfluorex inclus dans une matrice hydrophobe digestible, puis dispersé dans des excipients de compression formant un réseau hydrophile et recouvert d'une pellicule protectrice.

2) De nouvelles compositions selon la revendication 1 dans lesquelles la quantité de principe actif s'échelonne entre 200 et 500 mg.

3) De nouvelles compositions selon la revendication 1 dans lesquelles la matrice hydrophobe digestible est formée d'un glycéride semi-synthétique d'acides gras.

4) De nouvelles compositions selon la revendication 1 dans lesquelles la matrice hydrophobe digestible est formée de trimyrystate de glycéryle.

5) Un procédé d'obtention des compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on incorpore le Chlorhydrate de Benfluorex dans une matrice de trimyrystate de glycéryle, puis divise cette masse par extrusion à chaud, mélange le vermicelle en résultant à des excipients de compression formant un réseau hydrophile, comprime le mélange obtenu sur une presse équipée de poinçons, enrobe les comprimés formés avec une suspension d'enrobage, puis avec une solution de cirage.