

Brevet N°

84468

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

du 12 novembre 1982

Titre délivré : 13 JUIN 1983



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: ELAN CORPORATION LIMITED, Co. Westmeath, MONKSLAND, (1)
ATHLONE — IRLANDE,

représentée par Monsieur A. Zewen, ing. conseil en propriété industrielle, (2)
agissant en qualité de mandataire

dépose(nt) ce douze novembre 1980 quatre-vingt-deux (3)
à 15⁰⁰ heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"Médicaments à haut degré de solubilité et procédé pour leur obtention" (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de MONKSLAND, ATHLONE le 26 octobre 1982

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. 2 planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 12 novembre 1982

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

1) Docteur Owen I. CORRIGAN, 45, Evora Park, HOWTH, Comté de Dublin, Irlande (5)

2) Donald E. PANOZ, Hillcrest House, BARRYMORE, ATHLONE, Irlande

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) brevet déposée(s) en (7) France

le 19 avril 1982 sous le no. 82-06646 (8)

au nom de la demanderesse (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

4, place Winston-Churchill, B.P. 447, Luxembourg (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les

annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à / mois. (11)

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

12 novembre 1982

à 15⁰⁰ heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

E 339/Cas 1

LU 1789

M E M O I R E D E S C R I P T I F

déposé à l'appui d'une demande de

B R E V E T D ' I N V E N T I O N

au nom de la société dite:

ELAN CORPORATION LIMITED

pour:

"Médicaments à haut degré de solubilité

et procédé pour leur obtention"

C.I. Priorité de la demande de brevet

français No 82 06646 déposée le

19 avril 1982 au nom de la de-

manderesse.

La présente invention est relative à des médicaments à haut degré de solubilité et à un procédé pour leur obtention.

Il est connu et largement démontré que la solubilité d'un médicament représente un facteur déterminant pour son activité thérapeutique. On sait que l'activité thérapeutique dépend de la biodisponibilité du médicament, laquelle est fonction d'une absorption bonne et complète. Cette dernière dépend du degré de solubilité de la substance active formant le médicament. La bonne solubilité d'un médicament est d'autant plus indispensable qu'il existe une plage déterminée et très limitée du tractus gastro-intestinal apte à absorber le médicament et l'indisponibilité d'un médicament par suite de sa mauvaise ou incomplète dissolution au contact de cette plage provoque une mauvaise absorption et, partant, un effet thérapeutique diminué à très largement diminué. Il y a lieu d'ajouter également qu'un haut degré de solubilité d'un médicament permet de préparer, si on le désire, des formes liquides concentrées. Or, la forme liquide d'un médicament permet de faire varier facilement la posologie, se prête à la coloration, à l'édulcoration et à l'aromatisation du véhicule médicamenteux. Une fois dilués, les médicaments sont moins irritants qu'en cachets, poudres, tablettes ou comprimés, formes pharmaceutiques qui les mettent en contact direct avec les muqueuses, d'où irritation locale de la muqueuse gastrique. Parfois, la forme liquide est indispensable comme, par exemple, pour les produits hygroscopiques et les mélanges eutectiques liquides qu'on ne peut mettre en poudres ou cachets.

Il est connu que les formes cristallines (formes les plus stables) sont celles qui se dissolvent les plus difficilement; aussi depuis longtemps /Cf. par exemple les travaux de J.M. NEWTON dans Mfg. Chemist Aerosol News, 37, 33 (1966)/, on a essayé de préparer des médicaments contenant les substances actives sous forme amorphe, forme dont la solubilité est supérieure à celle de la forme cristalline. Toutefois,

ces formes amorphes présentent deux inconvénients : d'une part, elles se transforment petit à petit avec le temps en formes cristallines et surtout les formes amorphes ne sont pas stables, ce qui présente un inconvénient très grave pour
5 une substance à usage thérapeutique.

La présente invention s'est par conséquent fixé pour but de pourvoir à une forme médicamenteuse à haut degré de solubilité, tout en conservant une stabilité exigible de tout médicament.

10 La présente invention a pour objet un médicament à haut degré de solubilité caractérisé en ce qu'il se présente sous forme amorphe obtenue par atomisation en présence d'un stabilisant et d'un agent inhibiteur de formation de cristaux.

15 Suivant un mode de réalisation avantageux de l'objet de la présente invention, le stabilisant et l'agent inhibiteur de formation de cristaux sont constitués par la polyvinylpyrrolidone.

20 Suivant un autre mode de réalisation avantageux de l'objet de la présente invention, l'agent inhibiteur est constitué par le mélange polyéthylèneglycol-polyvinylpyrrolidone.

Conformément à l'invention, la concentration de l'agent inhibiteur présent au moment de l'atomisation est
25 comprise entre 1 et 50 % par rapport au principe actif (poids/poids).

La quantité du stabilisant et d'agent inhibiteur de la formation des cristaux ajoutée avant l'atomisation est fonction bien sûr de la nature du principe actif mis en
30 oeuvre. Plus la substance médicamenteuse est instable, ou plus elle a tendance à former des cristaux, plus la quantité ajoutée du polymère inhibiteur sera élevée.

La Demanderesse a, de plus, constaté que ce polymère inhibiteur doit être ajouté avant l'atomisation du médica-
35 ment, car le simple mélange de l'inhibiteur avec le principe actif atomisé seul, sans l'inhibiteur, conduit à un produit dont les caractéristiques de solubilité sont, de loin,

inférieures à celles obtenues avec les produits conformes à la présente invention.

5 D'ailleurs, de nombreuses analyses, et notamment la calorimétrie d'exploration différentielle ("Differential scanning calorimetry") pratiquées par la Demanderesse ont permis d'envisager qu'une grande partie de la substance médicamenteuse se présente sous la forme d'un complexe amorphe : substance médicamenteuse-polyvinylpyrrolidone.

10 La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de médicaments, caractérisé en ce que l'on dissout le principe actif et le polymère inhibiteur dans un solvant - en chauffant si nécessaire - puis on atomise dans un atomiseur, les températures d'entrée et de sortie étant comprises respectivement entre 110 et 150°C et 15 80° à 120°C.

Selon un mode de réalisation avantageux du procédé objet de la présente invention, le solvant de dissolution de la substance active et de l'inhibiteur est constitué par de l'eau et/ou un alcool de bas poids moléculaire (C₁ à C₄).

20 Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre.

La présente invention pourra être mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, dans 25 lequel on trouvera des exemples de préparation des nouveaux médicaments conformes à la présente invention, ainsi que les caractéristiques des différents produits obtenus.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de 30 l'objet de l'invention dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLES DE PREPARATION

EXEMPLE 1

Préparation de hydrofluméthiazide

35 On dissout dans 50 parties d'éthanol 1 partie de hydrofluméthiazide et 0,1 partie de polyvinylpyrrolidone. On

atomise ensuite cette solution (par exemple dans un appareil BUCHI 190). On règle la température d'alimentation à 132° et la température de sortie à 98°C. Débit d'atomisation : 750 ml/heure.

- 5 La Figure 1 représente les courbes de solubilité de
-hydrofluméthiazide non atomisé (courbe a)
-hydrofluméthiazide atomisé en absence de PVP (courbe b)
-hydrofluméthiazide atomisé mais mélangé avec 10 % de PVP
 (courbe c)
10 -hydrofluméthiazide atomisé selon l'Exemple 1 (courbe d)

On voit nettement que le procédé conforme à la présente invention permet d'accroître d'une manière considérable la solubilité du médicament, tandis que celle-ci est beaucoup moins affectée par un simple mélange hydrofluméthiazide + PVP.

15 Le produit obtenu suivant l'Exemple 1 ne change pratiquement pas de structure pendant au moins quatre mois, tandis qu'un échantillon de hydrofluméthiazide atomisé sans la présence de PVP s'est converti en totalité à la forme
20 cristalline au bout de 12 jours.

EXEMPLE 2

Préparation de dipyridamole

On a procédé comme décrit dans l'Exemple 1, mais on a préparé des solutions contenant 0%, 5%, 10%, 20% et 35% de
25 PVP par rapport au poids de dipyridamole, puis on a atomisé.

La Figure 2 représente les courbes de diffraction aux rayons X des différents produits obtenus. Il est à noter que la courbe de diffraction du mélange dipyridamole-PVP 3:1 (courbe M) à une allure totalement différente de la courbe
30 5.

- La courbe 1 représente 0% de PVP
La courbe 2 représente 5% de PVP
La courbe 3 représente 10% de PVP
La courbe 4 représente 20% de PVP
35 La courbe 5 représente 35% de PVP
La solubilité du produit représentée par la courbe 5

est deux fois plus importante à celle du mélange M.

EXEMPLES 3 à 25

Des résultats aussi intéressants que ceux décrits dans les exemples 1 et 2 ont été obtenus en mettant en oeuvre les médicaments suivants :

le hydrochlorthiazide, le cyclothiazide, le cyclopenthiazide, le polythiazide, le méthyldopa, la spironolactone, la quinidine, le cyanadol, le métronidazole, l'ibuprofène, le naproxène, l'érythromycine, la glaphénine, le furosémide, le suloctidil, la nitrofurantoïne, l'indométhacine, le flavoxate, la phénobarbitane, le cyclandélate, le kétoprofène, le naftidrofuryle et le triamterène.

Il résulte de la description qui précède que quels que soient les modes de mise en oeuvre et de réalisation adoptés, l'on obtient des médicaments stables dans le temps et d'une solubilité parfaite, de beaucoup supérieure à celle des médicaments antérieurement connus.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDEICATIONS

1. Médicaments à haut degré de solubilité, caracté-
risés en ce qu'ils se présentent sous forme amorphe obtenue
par atomisation en présence d'un stabilisant et d'un agent
5 inhibiteur de formation de cristaux.

2. Médicaments selon la Revendication 1, caractérisés
en ce que le stabilisant et l'agent inhibiteur de formation
de cristaux sont constitués par la polyvinylpyrrolidone.

3. Médicaments selon la Revendication 1, caractérisés
10 en ce que le stabilisant et l'agent inhibiteur sont consti-
tués par le mélange polyéthylèneglycol-polyvinylpyrrolidone.

4. Médicaments selon l'une quelconque des Revendica-
tions 1 à 3, caractérisés en ce que la concentration de
l'agent inhibiteur présent au moment de l'atomisation est
15 comprise entre 1 et 50% par rapport au principe actif (poids
/poids).

5. Procédé de préparation de médicaments selon les
revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on dissout le
principe actif et le polymère inhibiteur dans un solvant -
20 en chauffant si nécessaire - puis on atomise dans un ato-
miseur, les températures d'entrée et de sortie étant com-
prises respectivement entre 110 et 150° et 80° à 120°C.

6. Procédé selon la Revendication 5, caractérisé en
ce que le solvant de dissolution de la substance active et
25 de l'inhibiteur est constitué par de l'eau et/ou un alcool
de bas poids moléculaire (C₁ à C₄).



E339/CAS 1

BREVET D'INVENTION

Société dite : ELAN CORPORATION LIMITED

Invention : Monsieur Donald E.PANOZ

Docteur Owen I.CORRIGAN

MEDICAMENTS A HAUT DEGRE DE SOLUBILITE ET PROCEDE POUR LEUR
OBTENTION

La présente invention est relative à des médicaments à haut degré de solubilité.

Ces médicaments se caractérisent en ce qu'ils se présentent sous forme amorphe obtenue par atomisation en présence d'un stabilisant et d'un agent inhibiteur de formation de cristaux.

Figure à joindre à l'Abrégé : Fig.1

A handwritten mark, possibly a signature or initials, consisting of a vertical line with a series of small, curved strokes extending from its right side.

FIG.1

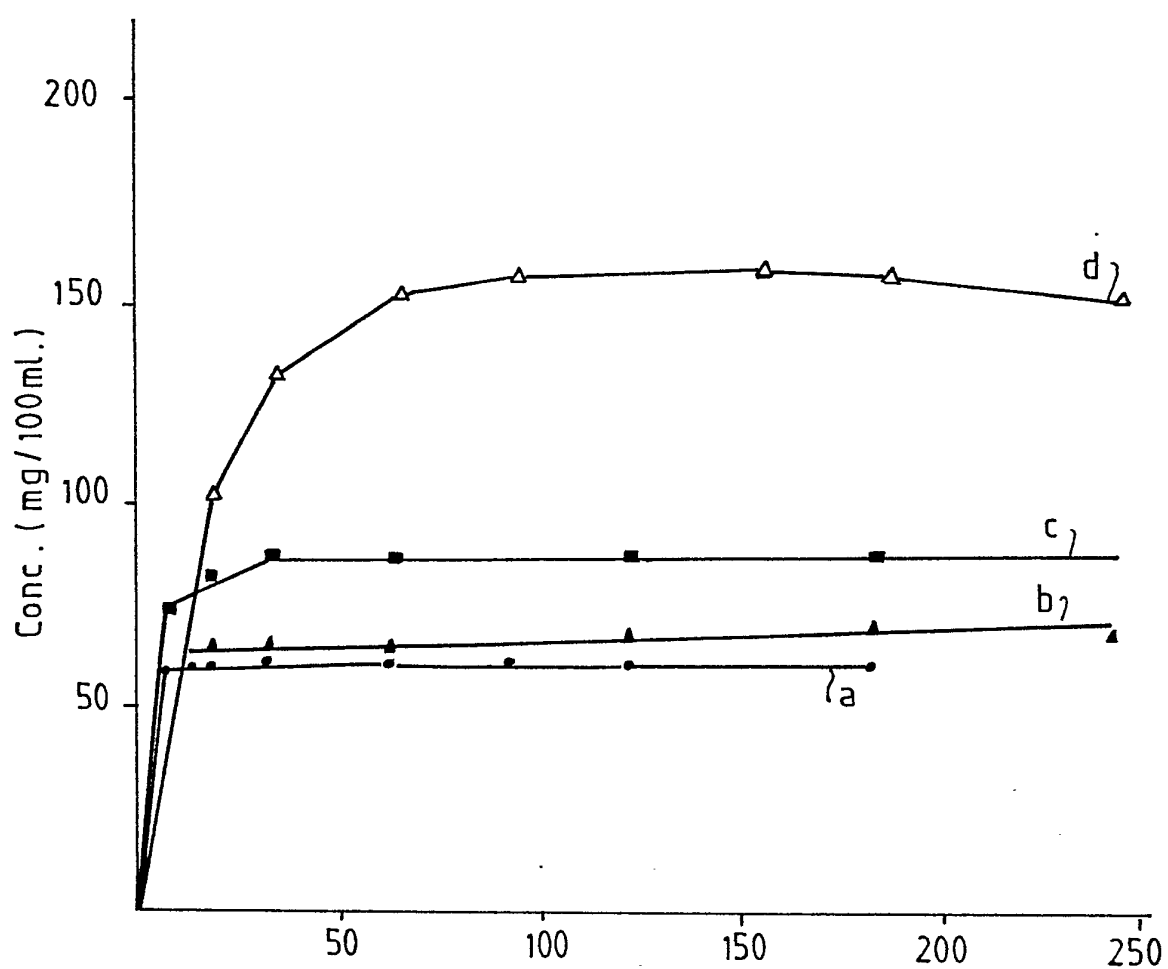


FIG. 2

