

(11) Numéro du brevet d'invention: **88 724**

(12)

BREVET D'INVENTION

(45) Date de délivrance du brevet d'invention: **23.08.1996**
(51) Int. Cl.: **A61K31/44**
(22) Date de dépôt: **14.03.1996**
(86) Date et numéro de dépôt international: **19.10.1994 PCT/FR94/01212**
(87) Date et numéro de publication international: **27.04.1995 WO95/11023**

(54) **Procédé de préparation de compositions orales contenant des quinolones.**

(30) Priorité: **21.10.1993 FR 93/12550**
(73) Titulaire: **^
RHÔNE-DPC EUROPE
20, avenue Raymond Aron
F-92160 Antony (FR)**
(72) Inventeur: **Gabriel Gousset
7, allée de la Boissière
F-92350 Le Plessis-Robinson (FR)**
**Philippe Rivière
22, chemin de la Justice
F-92290 Chatenay-Malabry (FR)**
(74) Mandataire: **Waxweiler, Jean
c/o Office Dennemeyer & Associates s.à r.l.
55, rue des Bruyères, Howald
Boîte Postale 1502
L-1015 Luxembourg (LU)**

REVENDICATION DE PRIORITE

Dépôt de la demande de brevet

en France

du 21 octobre 1993 sous le numéro 93/12550

PCT/FR94/01212 du 19 octobre 1994

MEMOIRE DESCRIPTIF
DEPOSE A L'APPUI D'UNE DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION
AU GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

Rhône-DPC Europe
20 avenue Raymond Aron
F-92160 Antony

Procédé de préparation de compositions orales contenant des quinolones.



PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSITIONS ORALES CONTENANT DES
QUINOLONES

La présente invention concerne un procédé de préparation d'une formulation orale de produits appartenant à la classe des quinolones.

- 5 Les produits de la classe des quinolones sont des agents antibactériens largement connus, qui ont été décrits notamment dans les références qui suivent : BE 870 576 ; US 4 448 962 ; DE 3 142 854 ; EP 047 005 ; EP 206 283 ; BE 887 574 ; EP 221 463 ; EP 140 116 ; EP 131 839 ; EP 154 780 ; EP 078 362 ; EP 310 849 ; EP 520 240 ;
10 US 4 499 091 ; US 4 704 459 ; US 4 795 751 ; US 4 668 784.

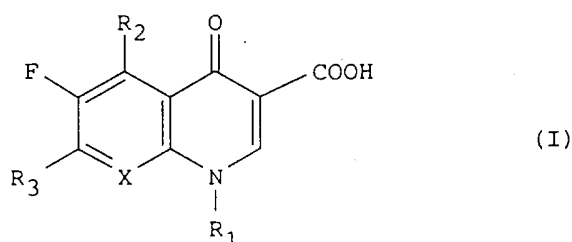
Dans la publication de Y. Shirai et Coll., Biol. Pharm. Bull, 16(2), 172 (1993) a été décrite la préparation de fines granules, par un procédé de granulation humide.

- Dans le brevet EP 189 114 a été décrit un procédé de compression
15 directe du mélange d'une quinolone avec des excipients sans addition préalable d'eau au mélange.

- Cependant les procédés antérieurement connus présentent des inconvénients qui conduisent le plus souvent à un résultat imparfait. En effet, les procédés faisant appel à la granulation humide ont tendance
20 à retarder la dissolution et à faciliter la formation d'hydrates, qui sont moins solubles ou plus difficilement dispersibles par comparaison à la forme anhydre correspondante. Il en résulte un retard à la dissolution et à la libération du principe actif qui peut être gênant pour l'usage de médicaments antimicrobiens. Par ailleurs,
25 les méthodes de compression directe d'un mélange des excipients à l'état de poudres présente l'avantage d'éviter la formation d'hydrates, mais la qualité des comprimés obtenus n'est pas toujours constante et satisfaisante dans la mesure où des problèmes de clivage interviennent, rendant ainsi certains lots de comprimés impropres à
30 la commercialisation. Il en résulte de ce fait des pertes industrielles qui peuvent s'avérer importantes.
- 

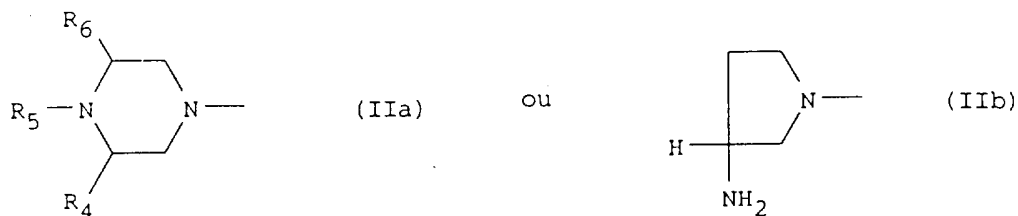
Il a été maintenant trouvé que l'on pouvait préparer des formulations orales de principes actifs appartenant à la classe des quinolones ne présentant pas de problèmes de solubilisation trop lente, ni de problèmes de clivage, en faisant intervenir une étape intermédiaire de compactage puis de broyage. A savoir, par mélange à sec dudit principe actif avec les excipients convenables pour une formulation orale, suivi d'un compactage, d'un broyage puis de la compression des granulés ainsi obtenus. La nouvelle étape de compactage et de broyage permet d'effectuer la compression directe d'une poudre de granulométrie beaucoup moins fine et conduit à des comprimés ne présentant pas de problèmes de clivage. Ainsi les risques industriels dus aux variations inter-lots ont pu être réduits, voire éliminés.

Selon l'invention, les produits de la classe des quinolones peuvent être choisis parmi les produits de formule générale :



dans laquelle

R_1 est un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, fluoroéthyle, cyclopropyle, méthylamino ou difluorophényle, X représente un atome d'azote ou un groupement $=CR_7-$ dans lequel R_7 est un atome d'hydrogène de chlore ou de fluor ou bien R_7 forme avec le radical R_1 et les atomes auxquels ils sont rattachés, un hétérocycle à six chaînons substitué par un radical méthyle et contenant éventuellement un atome d'oxygène ou de soufre, R_2 est un atome d'hydrogène, ou peut représenter un radical amino, si R_7 est un atome de fluor, et R_3 est un atome d'hydrogène, un radical 2,8-diaza bicyclo[4.3.0]non-8-yl ou un radical de structure :



dans laquelle R_4 , R_5 et R_6 sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux méthyle, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Parmi les quinolones citées ci-dessus plus spécialement intéressantes sont la péfloxacin, la sparfloxacin, la ciprofloxacin, l'ofloxacin, la lévofloxacin, l'énoxacin, la norfloxacin, la fléroxacin, la loméfloxacin, la témafloxacin, l'amifloxacin, la tosufloxacin, la fluméquine, la rufloxacin, la clinafloxacin, le Bay-y-3118, ou le PD 131 628.

10 Selon le procédé de l'invention, le compactage est effectué par soumission du produit à une densification mécanique sous une force peu élevée, puis broyage des agglomérats ainsi obtenus sur une grille afin d'obtenir un mélange présentant une granulométrie de 50 μm à 1 mm et de préférence supérieure à 100 μm , permettant ainsi un bon
15 écoulement et une bonne régularité dans les dosages.

La densification mécanique peut être effectuée sous une force allant de 1 à 12 kg.N/cm. De préférence sous une force de 1 à 5 kg.N/cm. La grille sur laquelle est effectué le broyage est telle que l'on puisse assurer l'obtention de la granulométrie énoncée ci-dessus.

20 D'une manière générale les excipients utilisés sont ceux qui sont habituellement préconisés pour la compression directe d'un mélange de poudres. A titre d'exemple les excipients sont choisis notamment parmi les agents de cohésion, les agents délitants, les agents d'écoulement et les agents lubrifiants.

Plus précisément, et à titre non limitatif, les agents de cohésion peuvent être la cellulose microcristalline, le lactose, le phosphate dicalcique ou des mélanges de ces excipients; les agents délitants peuvent être l'amidon de maïs, l'amidon de blé, la L-hydroxypropyl-cellulose, le carboxyméthylamidon sodique, la carboxyméthylcellulose sodique réticulée ou des mélanges de ces excipients; les agents d'écoulement peuvent être la silice colloïdale, le talc ou des mélanges de ces excipients; les agents lubrifiants peuvent être le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate de glycérol ou des mélanges de ces excipients.

Selon l'invention l'opération de compression consécutive au compactage et au broyage est mise en oeuvre sous une force pouvant aller de 6 à 10 kN (mesure au niveau du galet de compression) et de préférence de l'ordre de 8 à 9 kN. Cette opération de compression est, de préférence, précédée d'une pré-compression sous une force pouvant aller de 0,5 à 2,5 kN.

De grandes vitesses de compression peuvent être atteintes grâce au procédé selon l'invention, sans pour autant altérer la qualité des comprimés. Il est notamment possible d'atteindre des vitesses supérieures à 150'000 comprimés/heure, sans entraîner de clivage.

Les comprimés ainsi obtenus présentent un temps de désagrégation inférieur à 1 minute et généralement de l'ordre de 30 secondes. Leur degrés d'humidité résiduelle est généralement voisin de 2,4 % et peut varier de 2,1 à 3 %.

Il est entendu que les comprimés obtenus à l'issue du procédé selon l'invention peuvent éventuellement être pelliculés selon les méthodes habituelles. L'opération de pelliculage est facilitée par le fait qu'aucun clivage n'intervient au cours de l'opération.

Le procédé selon l'invention permet ainsi d'accéder à une forme orale où le clivage est supprimé, pour laquelle les comprimés présentent un gain en homogénéité de dureté et dont le mélange mis en oeuvre dans

la compression finale, à l'issue du compactage et du broyage, présente un gain de cohésion.

L'absence de zones de clivage a été notamment mise en évidence dans le test suivant :

- 5 Une mèche interchangeable, affûtée, tournant à une vitesse régulière fixée à 500 tours par minutes, pénètre verticalement dans le comprimé fixé sur un portoir qui s'élève de façon régulière et continue (1 mm / minute). Simultanément un détecteur relié à une jauge de contrainte placée sous le portoir de comprimés, enregistre les forces qui
- 10 s'opposent à l'avancement de la mèche à l'intérieur du comprimé. Les variations brutales des forces enregistrées indiquent la présence d'une zone de clivage. Dans les tests mis en oeuvre pour les comprimés des exemples 1 à 3, aucun clivage n'a été observé.

- 15 Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Exemple 1

- 1) Les constituants destinés au mélange initial, comprenant :
- | | |
|------------------------------|-----------|
| - sparfloxacin | 6666,67 g |
| - cellulose microcristalline | 1566,67 g |
| 20 - amidon de maïs | 1000,00 g |
| - L-hydroxypropylcellulose | 333,33 g |
| - silice colloïdale | 100,00 g |
- sont tamisés sur une grille de 1 mm, puis mélangés dans une cuve de 30 litres pendant 15 minutes à la vitesse de 12 rotations par minute
- 25 (rpm).
- Après tamisage sur une grille de 0,5 mm, 133,33 g de stéarate de magnésium sont ajoutés puis mélangés à nouveau pendant 5 minutes à la vitesse de 12 rotations par minute.

- 2) Le mélange des poudres est compacté puis broyé sur compacteur
- 30 Gerteis[®] (type 3W Polygran) réglé sur les paramètres suivants :

a) compactage :

- pression sur les rouleaux : 2,4 kN/cm
- 

- épaisseur du compact : 3,0 mm
- Vitesse des rouleaux : 12 rpm
- % de briquette : 90 %

b) broyage :

- 5 - grille d'égalisation du compacteur : 1,00 mm
- vitesse du rotor d'égalisation : 40 rpm
- amplitude du rotor d'égalisation : 60°.

Le rendement de l'opération est d'environ 80 kg/heure.

- Après mélange du broyat pendant 10 minutes, 100 g de L-hydroxypropyl-cellulose, préalablement tamisés sur une grille de 0,5 mm, sont ajoutés. Le mélange est repris pendant 10 minutes à la vitesse de 12 rpm puis 100 g de stéarate de magnésium, préalablement tamisés sur une grille de 0,5 mm, sont ajoutés. Le mélange est repris encore pendant 5 minutes à la vitesse de 12 rpm.

- 15 3) La compression est mise en oeuvre sur machine rotative Courtoy[®] R190 équipée de 24 poinçons de diamètre 8 mm et de rayon de courbure 10 mm. La pré-compression est mise en oeuvre sous une force de 250 kg et la compression est mise en oeuvre sous une force de 780 kg. La vitesse de production est de 1000 comprimés de masse unitaire :
20 150 mg par minute.

On observe un bon écoulement de la poudre, une bonne tenue des poids et une dureté correcte des comprimés. Il y a absence de zones de clivage.

- La figure I jointe en annexe sur la planche n°I montre l'absence de zones de clivage (grossissement : 7,5).

Exemple 2

- 1) Les constituants destinés au mélange initial, comprenant :
- sparfloxacin 40 000 g
 - cellulose microcristalline 9 400 g
 - 30 - amidon de maïs 6 000 g

- L-hydroxypropylcellulose 2 000 g
- silice colloïdale 600 g

sont tamisés sur une grille de 1 mm, puis mélangés dans une cuve de 30 litres pendant 15 minutes à la vitesse de 12 rotations par minute (rpm).

Après tamisage sur une grille de 0,5 mm, 800 g de stéarate de magnésium sont ajoutés puis mélangés à nouveau pendant 5 minutes à la vitesse de 12 rotations par minute.

- 2) Le mélange des poudres est compacté puis broyé sur compacteur Gerteis[®] (type 3W Polygran) réglé sur les paramètres suivants :

a) compactage :

- pression sur les rouleaux : 2,4 kN/cm
- épaisseur du compact : 3,0 mm
- Vitesse des rouleaux : 12 rpm

- 15 - % de briquette : 90 %

b) broyage :

- grille d'égalisation du compacteur : 1,00 mm
- vitesse du rotor d'égalisation : 40 rpm
- amplitude du rotor d'égalisation : 60°.

- 20 Le rendement de l'opération est d'environ 80 kg/heure.

Après mélange du broyat pendant 10 minutes, 600 g de L-hydroxypropylcellulose, préalablement tamisés sur une grille de 0,5 mm, sont ajoutés. Le mélange est repris pendant 10 minutes à la vitesse de 12 rpm puis 600 g de stéarate de magnésium, préalablement tamisés sur une grille de 0,5 mm, sont ajoutés. Le mélange est repris encore pendant 5 minutes à la vitesse de 12 rpm.

- 3) La compression est mise en oeuvre sur machine rotative Courtoy[®] R190 équipée de 24 poinçons de diamètre 8 mm et de rayon de courbure 10 mm. La pré-compression est mise en oeuvre sous une force de 160 kg et la compression est mise en oeuvre sous une force de 800 kg. La vitesse de production est de 1500 comprimés de 150 mg par minute.

On observe un bon écoulement de la poudre, une bonne tenue des poids et une dureté correcte des comprimés. Il y a absence de zones de clivage.

La figure II jointe en annexe sur la planche n°I montre l'absence de zones de clivage (grossissement : 7,5).

Exemple 3

1) Les constituants destinés au mélange initial, comprenant :

- sparfloxacin 166,667 kg
- cellulose microcristalline 39,167 kg
- 10 - amidon de maïs 25,000 kg
- L-hydroxypropylcellulose 8,333 kg
- silice colloïdale 2,500 kg

sont placés dans une cuve de 600 litres alimentant un tamiseur muni d'une grille de 0,24 cm. Après tamisage, les poudres sont recueillies dans une autre cuve de mélangeur de 600 litres. Les poudres sont mélangées pendant 15 minutes à la vitesse de 8 rotations par minute. Après tamisage sur une grille de 0,11 cm, 3,333 kg de stéarate de magnésium sont ajoutés puis le mélange est à nouveau agité pendant 5 minutes à la vitesse de 8 rotations par minute.

2) Le mélange des poudres est compacté puis broyé sur compacteur Gerteis[®] (type 3W Polygran) réglé sur les paramètres suivants :

a) compactage :

- pression sur les rouleaux : 2,4 kN/cm
- épaisseur du compact : 3,0 mm
- 25 - Vitesse des rouleaux : 12 rpm
- % de briquette : 90 %

b) broyage :

- grille d'égalisation du compacteur : 1,00 mm
- vitesse du rotor d'égalisation : 50 rpm
- 30 - amplitude du rotor d'égalisation : 90°.

Le rendement de l'opération est d'environ 80 kg/heure.

Après mélange du broyat pendant 2 minutes, 2,500 kg de L-hydroxy-propylcellulose, préalablement tamisés sur une grille de 0,11 cm, sont ajoutés. Le mélange est repris encore pendant 5 minutes à la
5 vitesse de 8 rpm.

3) La compression est mise en oeuvre sur machine rotative FETTE PT2080[®] équipée de 43 poinçons de diamètre 10 mm et de rayon de courbure 12 mm. La pré-compression est mise en oeuvre sous une force de 1,5 kN et la compression est mise en oeuvre sous une force
10 de 8,5 kN. La vitesse de production est de 80 000 comprimés de 300 mg par heure.

On observe une bonne tenue des poids et une dureté correcte des comprimés. Il y a absence de zones de clivage.

La figure III jointe en annexe sur la planche n°II montre l'absence
15 de zones de clivage. La figure IV jointe en annexe sur la planche n° II montre une zone de clivage sur un comprimé préparé dans les proportions identiques à celles de l'exemple 3, mais par compression directe du mélange des poudres (grossissement : 7,5).

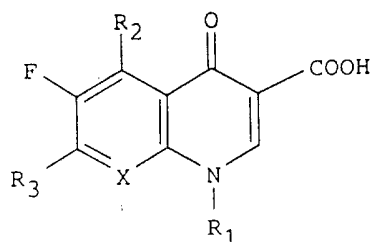
REVENDICATIONS

1- Un procédé de préparation d'une formulation orale améliorée de principes actifs appartenant à la classe des quinolones, caractérisé en ce que l'on introduit une étape de compactage puis broyage, préalablement à la compression du mélange du principe actif et des excipients.

2 -Un procédé de préparation d'une formulation orale de principes actifs appartenant à la classe des quinolones caractérisé en ce que l'on mélange à sec le principe actif et les excipients convenables pour une formulation orale, met en oeuvre une opération de compactage suivie d'un broyage, puis effectue la compression des granulés ainsi obtenues, éventuellement précédée d'une pré-compression.

3 -Un procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on effectue un compactage par densification mécanique sous une force de 1 à 12 kg.N/cm puis un broyage sur une grille permettant d'assurer une granulométrie de 50 μ m à 1 mm.

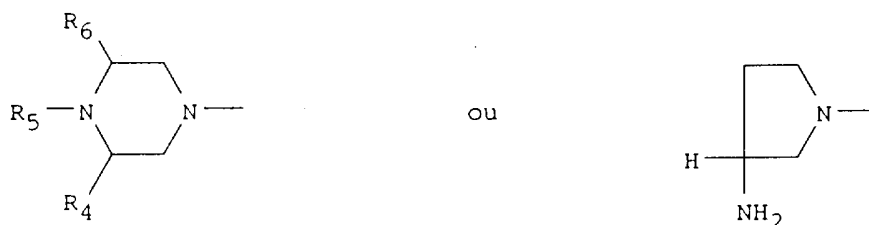
4 -Un procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le principe actif appartenant à la classe des quinolones est choisi parmi les produits de formule générale :



dans laquelle

R₁ est un radical alcoyle contenant 1. à 4 atomes de carbone, fluoroéthyle, cyclopropyle, méthylamino ou difluorophényle, X représente un atome d'azote ou un groupement =CR₇- dans lequel R₇ est un atome d'hydrogène de chlore ou de fluor ou bien R₇ forme avec le

radical R_1 et les atomes auxquels ils sont rattachés, un hétérocycle à six chaînons substitué par un radical méthyle et contenant éventuellement un atome d'oxygène ou de soufre, R_2 est un atome d'hydrogène, ou peut représenter un radical amino, si R_7 est un atome de fluor, et R_3 est un atome d'hydrogène, un radical 2,8-diaza bicyclo[4.3.0]non-8-yl ou un radical de structure :



dans laquelle R_4 , R_5 et R_6 sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux méthyle, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 -Un comprimé destiné à l'administration orale de quinolones, lorsqu'il est obtenu selon le procédé de l'une des revendications 1 à 4.

1/2

PLANCHE I

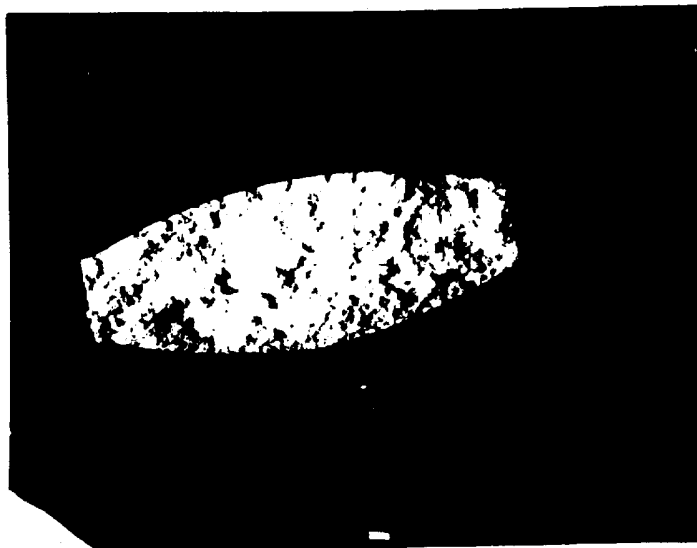


Figure I

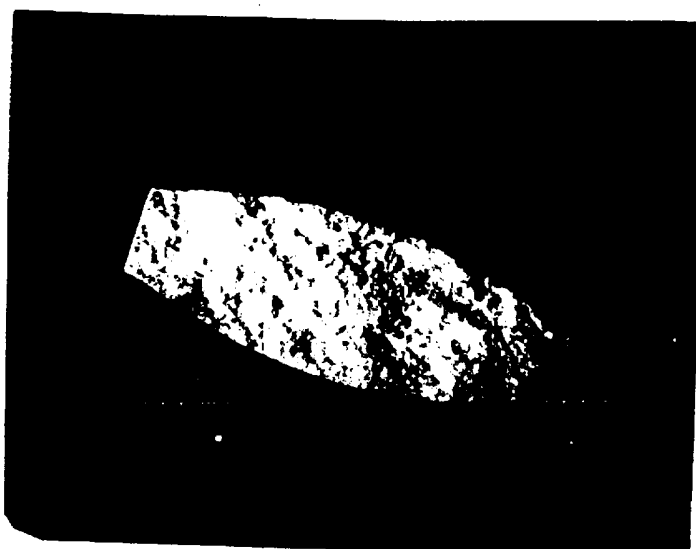


Figure II

pluvinet

PLANCHE II

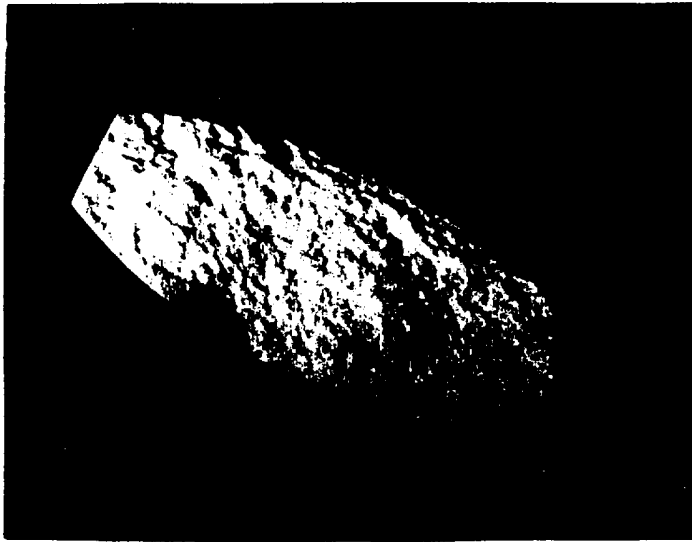


Figure III

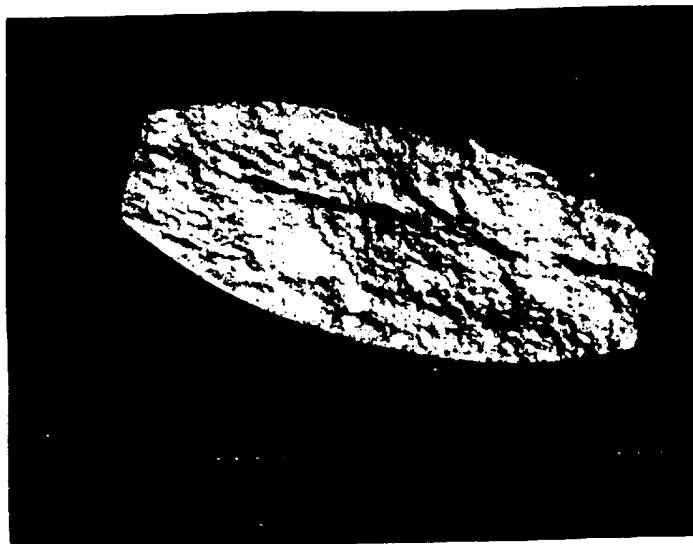


Figure IV

Handwritten signature