



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1011045A3

NUMERO DE DEPOT : 09700225

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 06 Avril 1999

---

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;  
Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;  
Vu le procès verbal dressé le 14 Mars 1997 à 11H25 à l'Office de la Propriété Industrielle

## ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : UCB, S.A.  
Allée de la Recherche 60, B-1070 BRUXELLES(BELGIQUE)

représenté(e)(s) par : MARESCHAL-HAESTIER Anne, rue d'Anderlecht 33, B-1620 DROGENBOS (BE)

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR LA LIBERATION CONTROLEE DE SUBSTANCES ACTIVES.

INVENTEUR(S) : Farnara Domenico, rue Ch. Moncousin 24, B-4520 Wanza (BE); Berwaer Monique rue Haute 22, B-4350 Remincourt (BE); Bouquelle Anne rue du Radar 49, B-7050 Jurbise (BE); Deleers Michel, square des Braves 12, B-1630 Linkebeek (BE)

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 06 Avril 1999  
PAR DELEGATION SPECIALE :

  
L. WUYTS  
CONSEILLER

Compositions pharmaceutiques pour la libération contrôlée de substances actives.

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale permettant la libération contrôlée de substances pharmaceutiquement actives ainsi que des méthodes de  
5 préparation de ces compositions pharmaceutiques.

Un des buts recherchés actuellement dans le développement de compositions pharmaceutiques administrables par voie orale est de contrôler la libération des substances pharmaceutiquement actives de  
10 manière à ce qu'elles puissent être administrées en peu de prises journalières, idéalement en une seule prise journalière.

Le contrôle de la libération de substances actives lors de l'administration par voie orale peut se faire au moyen de compositions pharmaceutiques de type matriciel. Selon les excipients  
15 utilisés, on distingue trois types de matrices: les matrices inertes, hydrophiles et lipophiles. Par association d'excipients de ces différents types de matrices, on peut aussi créer des matrices mixtes.

Les matrices inertes comprennent des excipients appartenant essentiellement à la classe des polymères thermoplastiques. Ils sont  
20 inertes vis-à-vis des tissus biologiques, des autres excipients dans la formulation et de la substance active. Ils sont insolubles et non-digestibles dans les fluides du tractus gastro-intestinal. Parmi ceux-ci, on peut citer le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène,  
25 les copolymères d'acétate et de chlorure de vinyle, les polyméthylméthacrylates, les polyamides, les silicones, l'éthylcellulose, le polystyrène ... Ils s'utilisent généralement à une concentration allant de 20 à 95%.

Les matrices hydrophiles comprennent des excipients gélifiants se répartissant en trois classes: les dérivés cellulosiques  
30 (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylcellulose ...), les polysaccharides non cellulosiques (galactomannes, gomme guar, gomme caroube, gomme arabique, gomme sterculia, agar agar, alginates ...) et les polymères

de l'acide acrylique (carbopols 934P et 974P ...). Ils s'utilisent généralement à une concentration de 20 à 70%.

Les matrices lipidiques comprennent des excipients gras de quatre types: les glycérides (mono- di- ou triglycérides: stéarine, palmitine, laurine, myristine, huiles de ricin ou de coton hydrogénées, précirol ...), les acides et les alcools gras (acides stéarique, palmitique, laurique; alcools stéarylique, cétylique, cétostéarylique ...), les esters d'acides gras (monostéarates de propylène glycol et de saccharose, distéarate de saccharose ...) et les cires (cire blanche, cire de cachalot ...). Ils s'utilisent généralement à une concentration de 10 à 50%.

La présence d'excipients de type matriciel dans des compositions pharmaceutiques permet dans bien des cas de ralentir la libération des substances actives par emprisonnement. Toutefois, ces excipients de type matriciel ne permettent pas toujours de ralentir suffisamment la libération de la substance active ou d'obtenir les profils de libération idéaux souhaités.

Par exemple, lorsque la composition pharmaceutique de type matriciel contient une substance qui doit impérativement être libérée dans l'estomac, la libération de la substance active pendant des durées suffisamment longues dépend non seulement du type d'excipients utilisés dans la composition, mais aussi du temps de résidence de la composition pharmaceutique dans l'estomac. C'est pourquoi plusieurs documents mentionnent l'utilisation de comprimés matriciels flottants.

En particulier, le brevet EP 205336 décrit des compositions pharmaceutiques pour la libération contrôlée de substances actives comprenant une matrice mixte obtenue à partir d'un mélange d'éthers de cellulose et d'un acide polyacrylique, de l'un de ses dérivés ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et comprenant en outre de 10 à 50% en poids, par rapport au poids total d'excipients matriciels, d'agent moussant effervescent. L'agent moussant effervescent permet de faire flotter la composition pharmaceutique dans le liquide gastrique, augmentant par là-même le temps de résidence dans l'estomac. L'agent moussant effervescent est un

bicarbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux utilisé de préférence en combinaison avec un acide organique.

Toutefois, la flottaison dans le liquide gastrique ne permet pas de résoudre d'autres problèmes observés dans le contexte du  
5 contrôle de la libération de substances actives à partir de compositions pharmaceutiques matricielles.

En effet, les quantités d'excipient matriciel nécessaires à une libération prolongée adéquate du principe actif peuvent se révéler trop importantes et rendre impossible ou trop onéreuse la réalisation  
10 de la forme pharmaceutique.

D'autre part, la libération de certaines substances actives dépend fortement du pH. Par exemple, certaines substances actives ne sont pas du tout libérées dans l'estomac, mais dans d'autres zones du tractus gastro-intestinal. En outre, pour une même zone du tractus  
15 gastro-intestinal, le profil de libération sera différent selon que l'administration de la composition a lieu simultanément ou non avec la prise d'aliments. Pour les substances actives dont la libération dépend du pH ambiant, il est donc souhaitable de trouver de nouvelles compositions matricielles permettant de régulariser la vitesse de  
20 libération de manière à ce que la substance active puisse être libérée à la même vitesse, quel que soit le pH du milieu.

Enfin, il est très courant que le profil de libération d'un principe actif à partir d'une forme matricielle soit irrégulier au cours du temps, c'est-à-dire que la cinétique de libération ne soit  
25 pas d'ordre 0 mais soit fonction de la racine carrée du temps. Une cinétique de libération d'ordre 0 correspond à une libération régulière et constante au cours du temps et est très recherchée pour garantir un effet thérapeutique régulier et de longue durée.

Parallèlement, il devient thérapeutiquement de plus en plus intéressant de pouvoir administrer simultanément par voie orale  
30 une substance active libérée immédiatement après administration, et la même ou une deuxième substance active libérée de manière progressive et régulière après administration. Dans le cas où la même substance active est simultanément administrée en libération  
35 immédiate et en libération prolongée, cela permet de libérer

rapidement une dose suffisante de substance active pour déclencher l'effet désiré et de maintenir cet effet par une libération progressive et prolongée de la même substance active. Dans le cas où une substance active est libérée immédiatement et une autre substance active est libérée de manière prolongée, cela permet d'obtenir des effets thérapeutiques combinés au moyen de deux substances actives ayant des profils pharmacocinétiques très différents.

Dans ce contexte, des compositions pharmaceutiques solides administrables par voie orale combinant dans une seule entité une partie à libération immédiate et une partie à libération retard ont été décrites. Cependant, ces compositions nécessitent des méthodes de préparation techniquement très sophistiquées et/ou ne permettent pas d'obtenir les profils de libération souhaités pour toutes les substances actives.

Nous venons maintenant de découvrir de manière surprenante de nouvelles compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, permettant la libération contrôlée de substances pharmaceutiquement actives de manière telle qu'un effet thérapeutique satisfaisant est observé pendant des durées assez longues, par exemple en une, voire deux prises journalières seulement.

En particulier, les compositions selon la présente invention ne nécessitent pas des quantités excessives d'excipients matriciels et permettent la libération régulière et continue de substances actives pendant des périodes d'au moins 12 heures.

En outre, nous venons également de découvrir que ces nouvelles compositions pharmaceutiques à libération contrôlée peuvent être utilisées en combinaison avec une composition pharmaceutique à libération immédiate pour la même ou une autre substance active, dans une seule entité destinée à être administrée par voie orale.

La présente invention concerne donc des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, permettant la libération contrôlée d'au moins une substance active, comprenant

- a. ladite au moins une substance active;
- b. au moins un excipient matriciel; et
- c. au moins un agent alcalinisant.

Les excipients matriciels utilisables selon la présente invention peuvent être choisis parmi les matrices inertes, hydrophiles et lipophiles.

Des exemples d'excipients pour matrices inertes utilisables selon la présente invention sont: le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène, les copolymères d'acétate et de chlorure de vinyle, les polyméthylméthacrylates, les polyamides, les silicones, l'éthylcellulose, le polystyrène ...

Des exemples d'excipients pour matrices hydrophiles utilisables selon la présente invention sont: les dérivés cellulosiques (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylcellulose ...), les polysaccharides non cellulosiques (galactomannes, gomme guar, gomme caroube, gomme arabique, gomme sterculia, agar agar, alginates ...) et les polymères de l'acide acrylique (carbopols 934P et 974P ...). Les matrices hydrophiles utilisées préférentiellement selon la présente invention sont les hydroxypropylcelluloses, telles que les METHOCEL K ou E. La teneur en excipients de type hydroxypropylméthylcellulose dans les compositions selon la présente invention est préférentiellement comprise entre 5 et 60% en poids par rapport au poids total de la composition.

Des exemples d'excipients pour matrices lipidiques utilisables selon la présente invention sont: les glycérides (mono- di- ou triglycérides: stéarine, palmitine, laurine, myristine, huiles de ricin ou de coton hydrogénées, précirol ...), les acides et les alcools gras (acides stéarique, palmitique, laurique; alcools stéarylique, cétylique, cétostéarylique ...), les esters d'acides gras (monostéarates de propylène glycol et de saccharose, distéarate de saccharose ...) et les cires (cire blanche, cire de cachalot ...).

L'agent alcalinisant utilisable selon la présente invention peut être choisi parmi les hydroxydes, les carbonates, les bicarbonates, les phosphates (y compris les hydrogénophosphates) de métaux alcalins ou alcalino-terreux, le borate de sodium ainsi que des sels basiques d'acides organiques (exemple: citrate de sodium). La quantité d'agent alcalinisant présente dans les compositions

pharmaceutiques selon la présente invention est idéalement de 5 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition.

En ce qui concerne les substances actives qui peuvent être présentes dans les compositions selon la présente invention, elles peuvent être de natures très variées.

Elles peuvent être choisies parmi les vasoconstricteurs, les antihistaminiques, les analgésiques, les antitussifs ... La demanderesse a notamment constaté que l'invention est particulièrement adaptée aux substances actives dont la base libre est moins soluble dans l'eau que ses sels pharmaceutiquement acceptables. Des exemples non limitatifs de telles substances actives sont la pseudoéphédrine, l'éphédrine, la phényléphrine, la phénylpropanolamine, le trapidil, l'hydrocodone, la cétirizine, l'hydroxyzine, la méclozine, la buclizine, la pentoxyvérine, la codéine, la morphine, leurs isomères optiques ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Quant à la dose de substance active utilisée, elle dépend bien entendu de la dose efficace et peut donc varier dans des limites très larges dépendant de ladite substance active.

Outre les composants précités, les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent également contenir d'autres excipients tels que des diluants (exemple: emcompress, lactose ...), des liants (avicel, amidons, polyvinylpyrrolidone ...), des désintégrant (amidon et amidon modifiés, dérivés cellulosiques, dérivés alginiques, pectines ...), des lubrifiants (talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale ...), des agents de masquage de goût ( $\alpha$ -cyclodextrine,  $\beta$ -cyclodextrine,  $\gamma$ -cyclodextrine et leurs dérivés alkylés), des arômes ou des colorants ainsi que des agents de pelliculage (exemple: dérivés cellulosiques, résines méthacryliques, chlorure de polyvinyle, nylons ...).

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention se présentent généralement sous une forme solide. Il est important de souligner que les effets bénéfiques de l'invention sont observés, quelle que soit la présentation de la forme galénique. Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent se présenter

sous la forme de comprimés, de granules, de microgranules, etc., ces formes étant enrobées ou non.

Les compositions pharmaceutiques à libération contrôlée selon la présente invention peuvent être préparées par les diverses méthodes conventionnelles connues de l'homme du métier.

Généralement, les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont préparées par un procédé comprenant les étapes successives suivantes:

- i. préparation d'un mélange homogène contenant les composants a, b et c et les autres excipients éventuellement présents;
- ii. la compression du mélange homogène obtenu à l'étape i, éventuellement après granulation.

La compression peut être de différents types, et se fait idéalement par compression directe. La granulation éventuelle à l'étape ii peut soit se faire par voie humide ou par voie sèche, ou encore par granulation par fusion (melt-granulation).

Selon un mode d'implémentation particulier de l'invention, les compositions pharmaceutiques à libération contrôlée selon l'invention sont utilisées en combinaison avec une ou plusieurs compositions pharmaceutiques permettant la libération immédiate de substances actives. Lorsque ces deux types de compositions sont présentes dans une même entité, cela permet d'obtenir en une seule administration à la fois la libération immédiate d'une première substance active et la libération prolongée de la même ou d'une deuxième substance active.

C'est pourquoi la présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale comprenant

- A. au moins une couche comprenant une substance active et des excipients qui permettent la libération immédiate de ladite substance active après administration, et
- B. au moins une deuxième couche qui permet la libération contrôlée de la même ou d'une deuxième substance active, comprenant ladite même ou deuxième substance active, au moins un excipient de type matriciel, et au moins un agent alcalinisant.



En ce qui concerne la couche A, les excipients permettant la libération immédiate de la substance active peuvent être choisis parmi les diluants (exemple: emcompress, lactose ...), les liants (Avicel, amidons, polyvinylpyrrolidone ...), les désintégrants (amidons et amidons modifiés, dérivés cellulosiques, dérivés  
5 alginiques, pectines ...), les lubrifiants (talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale ...), les agents de masquage de goût ( $\alpha$ -cyclodextrine,  $\beta$ -cyclodextrine,  $\gamma$ -cyclodextrine et leurs dérivés alylés), des arômes ou des colorants.

10 Dans ce mode d'implémentation particulier de l'invention, la demanderesse a découvert que l'utilisation d'excipients de type superdésintégrant est particulièrement souhaitable pour l'obtention de profils de libération adéquats (exemple: carboxyméthylcellulose sodique réticulée, polyvinylpolypyrrolidone, carboxyméthylamidon  
15 sodique ...).

De telles compositions pharmaceutiques combinées peuvent être préparées selon diverses méthodes connues de l'homme du métier.

Plus particulièrement, ces compositions pharmaceutiques combinées peuvent se présenter sous la forme d'un comprimé dans lequel au moins une couche A est accolée à au moins une couche B.  
20 Dans ce cas, de telles compositions pharmaceutiques peuvent être préparées par un procédé comprenant les étapes successives suivantes:

- 1) préparation de mélanges homogènes séparés à partir des composants des couches A et B, et
- 25 2) compression des mélanges homogènes obtenus en 1) dans une comprimeuse multicouches.

Optionnellement, l'étape de compression 2) peut être précédée par une étape de granulation des mélanges homogènes obtenus en 1).

Les comprimeuses multicouches permettant de préparer ce genre  
30 de comprimés sont les comprimeuses multicouches de type Courtoy, Manesty, Hata, Fette, Killian, ...

Ce mode d'implémentation particulier de l'invention est particulièrement bien adapté aux cas des associations de substances actives pour lesquelles des effets thérapeutiques bénéfiques bien

particuliers ont été récemment observés, par exemple, pseudoéphédrine /cétirizine, hydrocodone/acétaminophen, hydrocodone libération immédiate/hydrocodone libération prolongée.

5 Les exemples qui suivent illustrent la présente invention, sans toutefois la limiter. Dans les exemples qui suivent, les pourcentages sont exprimés en poids par rapport au poids total des compositions.

Exemple 1. Réduction de la quantité d'excipient matriciel.

10 Des comprimés A, B et C de pseudoéphédrine à libération contrôlée dosés à 120 mg ont été préparés par compression directe à partir de mélanges homogènes ayant respectivement les compositions présentées au Tableau 1.

15 Les comprimés A contiennent 16% d'excipient matriciel et 14,25% d'agent alcalinisant. Ils possèdent un poids moyen de 281,03 mg et une dureté de 104 N.

Les comprimés B et C, quant à eux, ne contiennent pas d'agent alcalinisant et contiennent respectivement 40% et 50% d'excipient matriciel. Ils possèdent respectivement un poids moyen de 298,3 mg et 402,25 mg, et leurs duretés respectives sont de 118 N et 137 N.

20 Tableau 1 - Composition des comprimés A, B et C

<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>		
	A	B	C
Pseudoéphédrine . HCl	120	120	120
Methocel K15M CR	45	120	-
25 Methocel K100M CR	-	-	200
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> anhydre	40	-	-
Avicel pH 102	70,8	55,5	74
Aérosil 200	1,4	1,5	2
Stéarate de magnésium	2,8	3	4

30 La cinétique de libération de la pseudoéphédrine à partir de ces 3 types de comprimés a été déterminée in vitro à l'aide de l'appareil de dissolution n° 1 de l'USP 23 (23<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée américaine). Les comprimés sont placés dans le panier qui

subit 50 rotations par minute. Le milieu de dissolution est constitué de 500 ml d'eau distillée maintenue à 37°C. Chaque heure pendant 12 heures, un prélèvement est effectué dans le milieu de dissolution et la pseudoéphédrine est dosée par HPLC. Les résultats de ces dosages sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 - Pourcentages de libération de la pseudoéphédrine.

Temps (h)	A	B	C
0	0	0	0
1	31,87	41,56	38,81
10 2	46,04	57,89	51,69
3	56,4	71,4	62,43
4	65,07	81,43	72,02
5	75,41	86,34	77,65
6	75,95	90,44	83,53
15 7	77,7	93,01	85,21
8	79,6	94,16	88,48
10	82,82	96,21	92,16
12	85,36	94,05	93,07

Les résultats du Tableau 2 montrent que des profils de libération assez semblables sont observés dans les trois cas, la libération la plus lente étant observée pour les comprimés A. Ceci montre qu'un très bon contrôle de la libération peut être obtenu avec moins d'excipient matriciel lorsqu'un agent alcalinisant est présent dans la composition.

Les comprimés A, B et C ont également fait l'objet d'un essai de biodisponibilité chez l'homme sur une période de 32 heures. Dans cet essai, les profils de biodisponibilité obtenue avec les comprimés A, B et C ont été comparés au profil de biodisponibilité obtenu par l'administration de gélules à libération immédiate de pseudoéphédrine dosées à 60 mg administrées à 6 heures d'intervalle.

Huit sujets sains (hommes de 18 à 45 ans) ont participé à cette étude en cross-over, chaque sujet recevant les 4 formes avec une période de "wash-out" (rinçage) de 7 jours entre les deux administrations. Les sujets ont été soumis à des prélèvements sanguins pendant 32 heures selon les schémas suivants:

comprimés matriciels: 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24 et 32 heures;

gélules: 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 9, 10, 12, 16, 24 et 32 heures.

- 5 Les taux de pseudoéphédrine ont été déterminés par une méthode HPLC validée (détection UV).

Les résultats de cette étude de biodisponibilité sont présentés dans le graphique 1 et dans le Tableau 3, dans lequel SSC représente la surface sous la courbe,  $C_{max}$  représente la concentration maximale détectée et  $t_{max}$  représente le temps nécessaire pour l'obtention de  $C_{max}$ .

Tableau 3 - Biodisponibilité de la pseudoéphédrine chez l'homme.

	Gélules (2x60 mg)	Comprimés (120 mg)		
		A	B	C
SSC (ng,h/ml)	3672	4019	4028	3683
$C_{max}$ (ng/ml)	391	276	295	259
$T_{max}$ (h)	1,5	4,5	5,0	5,0

Les résultats de cette étude de biodisponibilité montrent que des profils de libération beaucoup plus réguliers sont obtenus avec des compositions pharmaceutiques comprenant des excipients matriciels dosées à 120 mg par rapport à celui obtenu avec deux administrations de comprimés à libération immédiate dosés à 60 mg.

D'autre part, la libération de la substance active se fait de manière comparable pour les comprimés A, B et C. Cet exemple illustre le fait que, pour obtenir une libération prolongée adéquate de la substance active, une quantité d'excipient matriciel beaucoup plus faible (16% au lieu de 40% ou 50%) est suffisante lorsque cet excipient est associé à un agent alcalinisant.

30 Exemple 2. Effet du pelliculage.

Des comprimés de pseudoéphédrine à libération contrôlée dosés à 120 mg et contenant 15,4% de Methocel K15M CR et 13,7% de carbonate de sodium ont été préparés par compression directe à partir d'un

mélange homogène ayant la composition présentée au Tableau 4 (comprimés D).

Tableau 4 - Comprimés D.

	<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
5	Pseudoéphédrine . HCl	120
	Methocel K15M CR	45
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> anhydre	40
	Avicel pH 102	82,5
	Aérosil 200	1,4
10	Stéarate de magnésium	2,8

Les comprimés D ont un poids moyen de 292,5 mg. Une partie de ces comprimés a fait l'objet d'un pelliculage à l'Opadry OY-B-28920 (alcool polyvinylique, lécithine, gomme xanthane, dioxyde de titane, talc). La cinétique de libération in vitro de la pseudoéphédrine à partir des comprimés D pelliculés ou non a été déterminée de la même manière qu'à l'exemple 1. Les résultats sont présentés au Tableau 5.

Tableau 5 - Pourcentages de libération de la pseudoéphédrine.

	<u>Temps (h)</u>	<u>non pelliculé</u>	<u>pelliculé</u>
	0	0	0
20	1	33,7	30,4
	2	47,5	45,6
	3	57,9	56,5
	4	65,8	65,7
	5	71,9	72,0
25	6	77,1	76,8
	7	80,7	80,2
	8	83,4	83,1

Les résultats présentés au Tableau 5 montrent que le pelliculage n'affecte pas la cinétique de la libération de la substance active.

Exemple 3. Effet de différents agents alcalinisants.

Des comprimés de pseudoéphédrine à libération contrôlée dosés à 180 mg et contenant 30% de Methocel K15M CR et 30% de carbonate de sodium (E), de bicarbonate de sodium (F) ou d'hydrogénophosphate de

potassium (G) ont été préparés par compression directe à partir de mélanges homogènes ayant les compositions présentées au Tableau 6.

Tableau 6 - Comprimés E, F et G.

	<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>		
		E	F	G
5	Pseudoéphédrine . HCl	180	180	180
	Methocel K15M CR	180	180	180
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> anhydre	180	-	-
	NaHCO <sub>3</sub>	-	180	-
10	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	-	-	180
	Avicel pH 102	51	51	51
	Aérosil 200	3	3	3
	Stéarate de magnésium	6	6	6

Les cinétiques de libération in vitro de la pseudoéphédrine pour les comprimés E, F et G, obtenues de la même manière que dans l'exemple 1 avec une rotation des paniers de 100 tpm, sont reprises dans le Tableau 7.

Tableau 7 - Pourcentages de libération de la pseudoéphédrine.

	<u>Temps (h)</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>
20	0	0	0	0
	1	17,1	29,2	28,9
	2	23,3	45,6	45,2
	3	28,9	57,7	56,2
	4	34,5	67,3	65,1
25	5	39,1	74,9	73,3
	6	44,1	81,6	79,8
	7	49,2	86,1	85,2

Les résultats du Tableau 7 montrent que l'on obtient une libération prolongée avec les trois agents alcalinisants utilisés, l'effet étant plus marqué avec le carbonate de sodium.

Exemple 4. Comprimés double couche pseudoéphédrine/cétirizine.

Des comprimés double couche dosés à 120 mg de pseudoéphédrine à libération contrôlée et à 5 mg et de cétirizine à libération immédiate ont été préparés de la manière suivante (comprimés H).

Deux mélanges homogènes séparés ( $H_A$  et  $H_B$ ) ont été préparés à partir des compositions présentées aux Tableaux 8 et 9.

Les mélanges  $H_A$  et  $H_B$  ont ensuite été comprimés dans une compresseuse multicouche pour donner des comprimés double couche dans lesquels les couches sont accolées l'une à l'autre. Ces comprimés ont ensuite été pelliculés par l'Opadry OY-B-28920 (alcool polyvinylique, lécithine, gomme xanthane, dioxyde de titane, talc).

Dans ces comprimés, la couche à libération prolongée contient 16,1% d'excipient matriciel et 14,3% de carbonate de sodium.

10 Tableau 8 - Mélange  $H_A$ .

<u>composant</u>	<u>mg/comprimé</u>
Cétirizine . 2HCl	5
Tabletose	41,3
Avicel pH 102	22,65
15 Aérosil 200	0,35
Stéarate de magnésium	0,7

Tableau 9 - Mélange  $H_B$ .

<u>composant</u>	<u>mg/comprimé</u>
Pseudoéphédrine . HCl	120
20 Methocel K15M CR	45
$Na_2CO_3$ anhydre	40
Aérosil 200	1,4
Stéarate de magnésium	2,8

Les cinétiques de libération in vitro de la pseudoéphédrine et de la cétirizine pour les comprimés H, obtenues de la même manière que dans l'exemple 1 avec une rotation des paniers de 100 tpm, sont reprises dans le Tableau 10.

Tableau 10 - Pourcentages de libération de la pseudoéphédrine et de la cétirizine.

	<u>Temps (h)</u>	<u>Pseudoéphédrine</u>	<u>Cétirizine</u>
	0	0	0
5	0,25	11,2	80,2
	0,5	21,4	82,7
	0,75	32,0	86,0
	1	37,8	86,6
	2	58,2	89,7
10	4	83,7	93,4
	6	97,9	97,5
	8	102,4	99,5
	10	104,6	101,2
	12	105,8	101,8

15 Exemple 5. Effet du pH.

Des comprimés I et J de trapidil à libération contrôlée dosés à 300 mg ont été préparés par compression directe à partir de mélanges homogènes ayant les compositions reprises au Tableau 11.

20 Les comprimés I et J contiennent 33,3% d'excipient matriciel; les comprimés I ne contiennent pas d'agent alcalinisant et les comprimés J contiennent 12,5% d'agent alcalinisant.

Tableau 11 - Compositions des comprimés I et J.

	<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>	
		I	J
25	Trapidil	300	300
	Methocel K100M CR	200	200
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> anhydre	-	75
	Avicel pH 102	91	16
	Aérosil 200	3	3
30	Stéarate de magnésium	6	6

35 Les poids moyens et les duretés des comprimés I et J sont respectivement de 605,3 mg et 125 N (I) et de 597,7 mg et 79 N (J). Les cinétiques de libération in vitro du trapidil ont été effectuées selon la méthode décrite dans l'exemple 1 en utilisant deux milieux de dissolution: une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique et une



solution de tampon phosphate à pH 7,5. La vitesse de rotation des paniers était de 100 tpm. Les résultats de cette étude sont présentés au Tableau 12, ainsi qu'aux figures 2 et 3.

Tableau 12 - Pourcentage de libération du trapidil en fonction du pH ambiant.

Temps (h)	HCl 0,1N		Tampon pH 7,5	
	I	J	I	J
0	0	0	0	0
1	26,7	12,5	13,5	13,8
2	39,5	21,4	20,8	21,9
3	49,6	29,3	26,6	28,4
4	58,2	36,3	31,6	33,8
5	64,9	42,3	35,9	38,7
6	71,2	47,8	40,1	43,1
7	76,8	53,2	43,3	46,9
8	83,1	59,1	45,7	50,5
10	90,4	67,7	53,5	57,2
12	94,6	74,6	59,1	62,6
15	100,5	86,3	67,0	70,2
17	100,0	89,9	70,9	73,8

La Figure 2 et les résultats présentés au Tableau 12 pour les comprimés I montrent que ces comprimés présentent des cinétiques de libération très différentes en fonction du pH. Ces résultats montrent qu'une libération contrôlée et prolongée ne peut pas être obtenue en milieu fortement acide lorsqu'il n'y a pas d'agent alcalinisant dans la composition pharmaceutique.

La Figure 3 et les résultats présentés au Tableau 12 pour les comprimés J montrent qu'une libération prolongée de la substance active peut très bien être obtenue en milieu fortement acide lorsqu'un agent alcalinisant est présent dans la composition pharmaceutique.

Exemple 6. Linéarisation de la cinétique de libération.

Des comprimés K et L d'hydrocodone à libération contrôlée dosés à 15 mg ont été préparés par compression directe à partir de mélanges homogènes ayant les compositions reprises au Tableau 13. Les

comprimés K contiennent 56,7% d'excipient matriciel et ne contiennent pas d'agent alcalinisant; les comprimés L contiennent 43,3% d'excipient matriciel et 13,5% d'agent alcalinisant.

Tableau 13 - Compositions des comprimés K et L.

5	<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>	
		K	L
	Bitartrate d'hydrocodone	15	15
	Methocel K100M CR	85	65
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> anhydre	-	20
10	Avicel pH 102	48	48
	Aérosil 200	0,5	0,5
	Stéarate de magnésium	1,5	1,5

Les cinétiques de libération in vitro de l'hydrocodone à partir des comprimés K et L ont été déterminées à l'aide de l'appareil de dissolution n°2 de l'USP 23. Les comprimés sont placés dans le récipient de dissolution. La vitesse de rotation des pales est de 50 tours par minute. Le milieu de dissolution est constitué de 900 ml d'une solution de tampon phosphate à pH 5,8. Chaque heure, pendant 12 heures, un prélèvement est effectué dans le milieu de dissolution et l'hydrocodone est dosée par HPLC. Les résultats de cette étude sont présentés au Tableau 14 et à la Figure 4.

Tableau 14 - Pourcentages de libération de l'hydrocodone.

Temps (h)	K	L
0	0	0
1	25,0	3,3
5	40,9	9,4
2	50,9	15,6
3	59,4	23,0
4	67,0	29,6
5	73,0	38,3
10	77,4	46,9
7	81,1	53,7
8	89,1	66,9
10	95,7	79,1
12		

Les résultats présentés au Tableau 14 montrent que la présence d'agent alcalinisant dans la composition ralentit la libération de la substance active. En outre, comme le montre la Figure 4, la cinétique de libération est linéarisée, c'est-à-dire que la vitesse de libération reste constante au cours du temps.

Exemple 7. Comprimés double couche hydrocodone/hydrocodone.

Des comprimés double couche dosés à 15 mg d'hydrocodone constitués d'une couche à libération contrôlée dosée à 10 mg d'hydrocodone et une couche à libération immédiate dosée à 5 mg d'hydrocodone ont été préparés de la manière suivante (comprimés M).

Deux mélanges homogènes séparés ( $M_A$  et  $M_B$ ) ont été préparés à partir des compositions présentées aux Tableaux 15 et 16.

Les mélanges  $M_A$  et  $M_B$  ont ensuite été comprimés dans une comprimeuse multicouche pour donner des comprimés double couche dans lesquels les deux couches sont accolées l'une à l'autre. Dans ces comprimés, la couche à libération prolongée contient 43,3% de Methocel K100M CR et 13,3% de carbonate de sodium.

Tableau 15 - Mélange M<sub>A</sub>.

	<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
	Bitartrate d'hydrocodone	5
	Tabletose	28,2
5	Avicel pH 102	16,1
	Aérosil 200	0,3
	Stéarate de magnésium	0,4

Tableau 16 - Mélange M<sub>B</sub>.

	<u>constituants</u>	<u>mg/comprimé</u>
10	Bitartrate d'hydrocodone	10
	Methocel K100M CR	43,3
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> anhydre	13,3
	Avicel pH 102	32,1
	Aérosil 200	0,3
15	Stéarate de magnésium	1

Les cinétiques de libération in vitro de l'hydrocodone pour les comprimés M ont été déterminées à l'aide de l'appareil de dissolution n°1 de l'USP 23. La vitesse de rotation des paniers était de 100 tours par minute. Le milieu de dissolution était constitué de 500 ml d'une solution de tampon phosphate à pH 5,8. Le dosage de l'hydrocodone a été effectué comme à l'exemple 6. Les résultats sont présentés au Tableau 17.

Tableau 17 - Pourcentages de libération de l'hydrocodone.

	<u>Temps (h)</u>	<u>Hydrocodone</u>
25	0	0
	1	35,0
	2	41,5
	4	64,6
	6	82,2
30	8	89,1
	10	94,3
	12	101,0

Les résultats présentés au Tableau 17 montrent que 35% d'hydrocodone ont déjà été libérés après 1 heure, ce qui correspond à la teneur en hydrocodone de la couche à libération immédiate (33,3%)

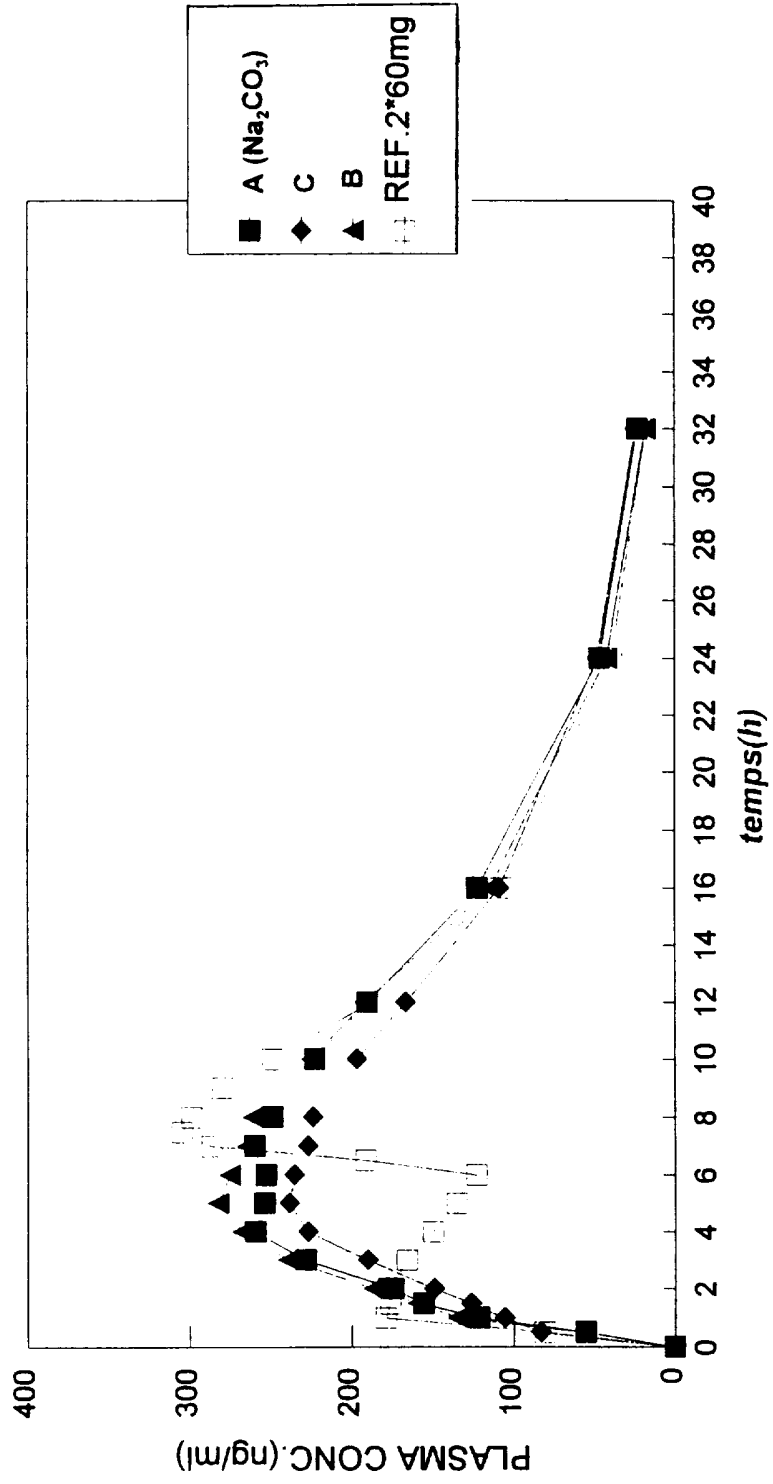
de la dose totale). Ensuite, la libération de l'hydrocodone se poursuit de manière progressive et régulière selon une cinétique comparable à celle observée dans l'exemple 6.

## REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique administrable par voie orale, permettant la libération contrôlée d'au moins une substance active, comprenant
  - a) ladite au moins une substance active,
  - b) au moins un excipient matriciel, et
  - c) au moins un agent alcalinisant.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent alcalinisant est choisi parmi les hydroxydes, les carbonates, les bicarbonates, les phosphates (y compris les hydrogénophosphates) de métaux alcalins ou alcalino-terreux, le borate de sodium ainsi que des sels basiques d'acides organiques.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'agent alcalinisant représente 5 à 50% du poids total de la composition pharmaceutique.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la substance active est choisie parmi la pseudoéphédrine, le trapidil et l'hydrocodone, leurs isomères optiques ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'excipient matriciel est de type hydroxypropylméthylcellulose.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que la teneur en excipient matriciel est comprise entre 5 et 60% en poids par rapport au poids total de la composition.
7. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes:
  - i. préparation d'un mélange homogène contenant les composants a, b et c et les autres excipients éventuellement présents;

- ii. la compression du mélange homogène obtenu à l'étape i, éventuellement après granulation.
8. Composition pharmaceutique administrable par voie orale permettant la libération immédiate d'une première substance active et la libération prolongée de la même ou d'une deuxième substance active, comprenant
- 5
- A. au moins une couche comprenant une substance active et des excipients qui permettent la libération immédiate de ladite substance active après administration, et
- 10
- B. au moins une deuxième couche qui permet la libération contrôlée de la même ou d'une deuxième substance active, comprenant ladite même ou deuxième substance active, au moins un excipient de type matriciel, et au moins un agent alcalinisant.
- 15
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que la couche à libération immédiate A est accolée à la couche à libération prolongée B.
- 10.
- 20
10. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes:
- 25
- i. préparation d'un mélange homogène contenant les composants a, b et c et les autres excipients éventuellement présents;
- ii. la granulation et/ou la compression du mélange homogène obtenu à l'étape I.

FIGURE 1 - pseudoéphédrine





**FIGURE 2** - trapidil - comprimés I sans agent alcalinisant

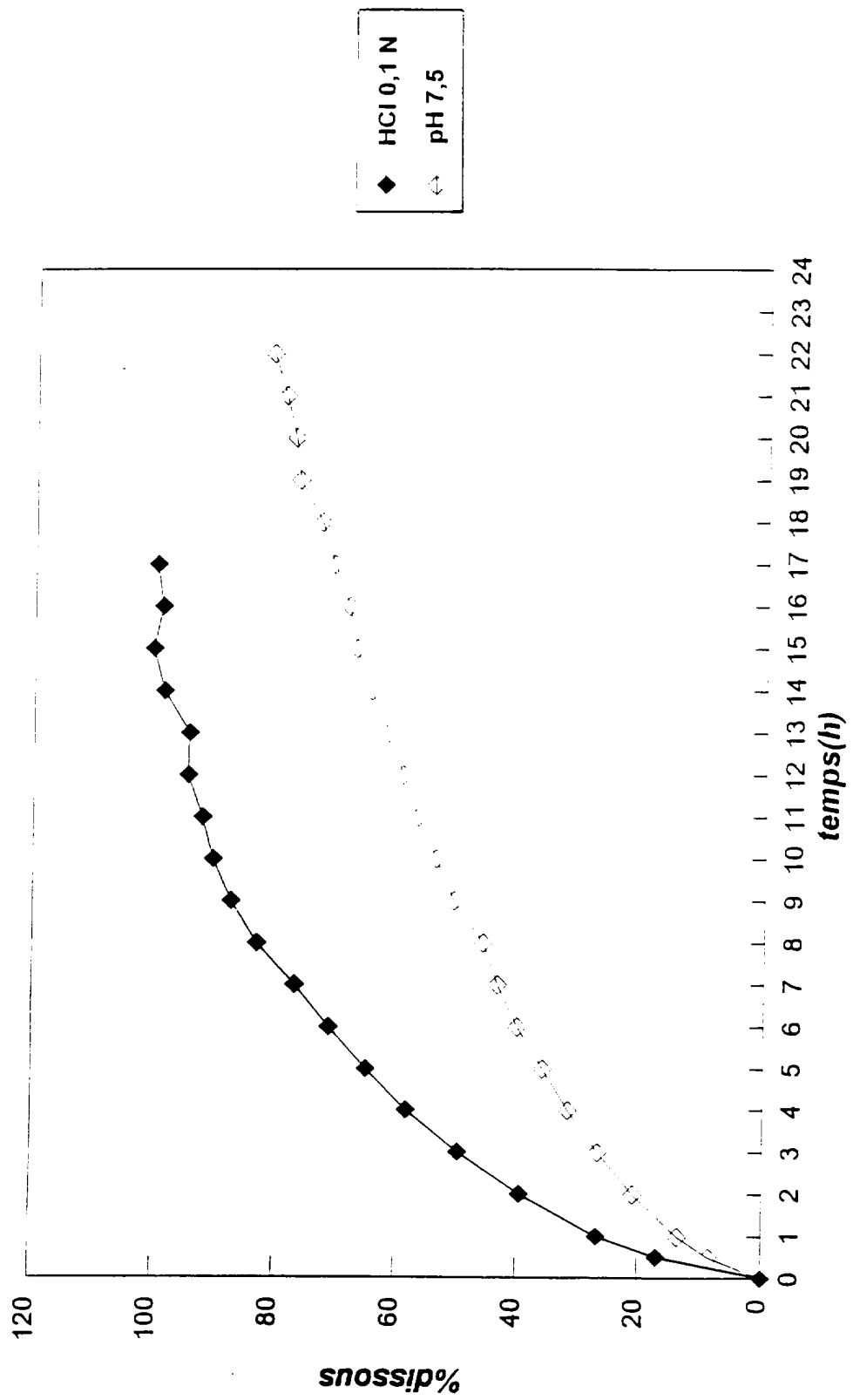


FIGURE 3 - trapidil - comprimés J avec agent alcalinisant

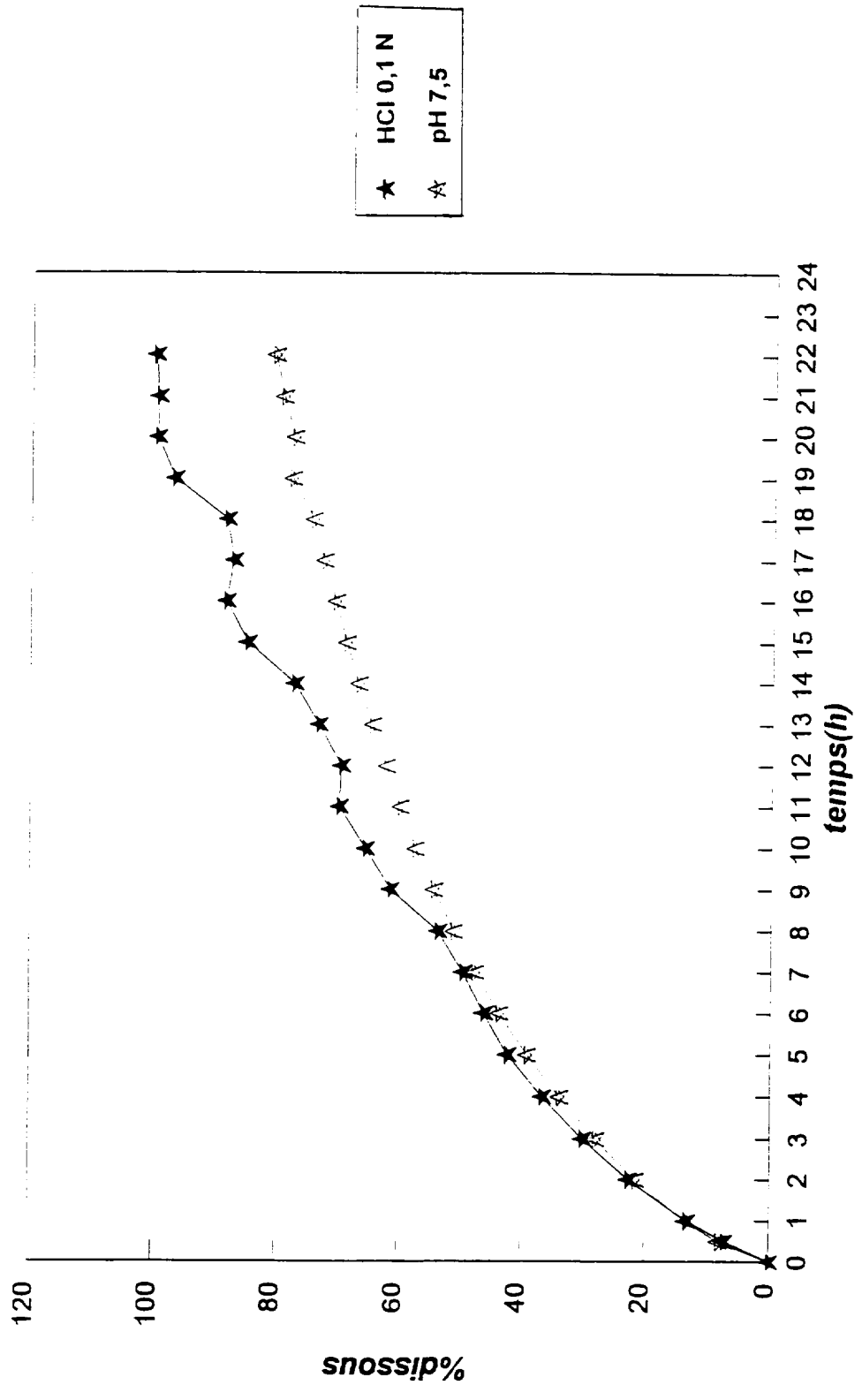
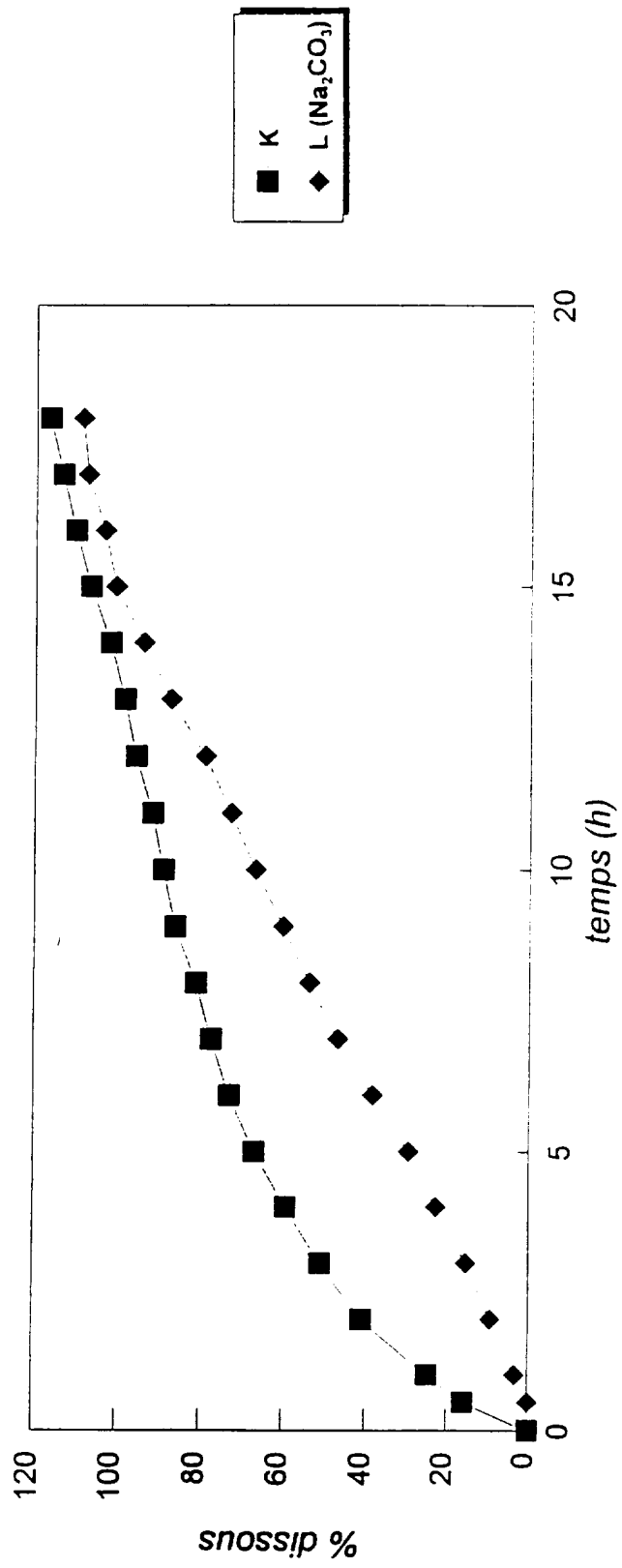


FIGURE 4 - bitartrate d'hydrocodone





Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BO 6491  
BE 9700225

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
X	EP 0 396 404 A (SCHERING CORPORATION) * revendications 1,3-5 * * page 5; exemple 3 * ---	1-10	A61K9/20
X	WO 94 09761 A (SCHERING CORPORATION) * revendication 1 * ---	1-10	
X	WO 94 06416 A (JAGOTEC) * revendications 1,2,4 * * page 11, ligne 15 - page 12, ligne 6 * ---	1-10	
X	WO 95 34291 A (A//S DUMEX) * revendication 1 * * page 10, ligne 30 - ligne 32 * * page 14, ligne 9 - ligne 12 * * page 25, ligne 27 - ligne 31 * * page 26, ligne 7 - ligne 14 * -----	1-7	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
24 novembre 1997		Ventura Amat, A	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04CA8)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 6491  
BE 9700225

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

24-11-1997

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 396404 A	07-11-90	US 4990535 A	05-02-91
		AU 628986 B	24-09-92
		AU 5664890 A	29-11-90
		CA 2054752 A,C	04-11-90
		DE 69006628 D	24-03-94
		DE 69006628 T	26-05-94
		EP 0471009 A	19-02-92
		ES 2062355 T	16-12-94
		HK 184896 A	11-10-96
		JP 6006536 B	26-01-94
		JP 4501425 T	12-03-92
		KR 9411246 B	03-12-94
		MX 9203278 A	01-07-92
		WO 9013295 A	15-11-90
		US 5100675 A	31-03-92
WO 9409761 A	11-05-94	US 5314697 A	24-05-94
		AU 676229 B	06-03-97
		AU 5405094 A	24-05-94
		CA 2147606 A	11-05-94
		CN 1089471 A	20-07-94
		CZ 9501014 A	14-02-96
		EP 0665744 A	09-08-95
		FI 951901 A	21-04-95
		HU 71682 A	29-01-96
		JP 8502516 T	19-03-96
		NO 951527 A	20-06-95
		NZ 257447 A	25-09-96
		PL 308491 A	07-08-95
		SK 52295 A	07-05-97
		ZA 9307830 A	21-04-94
WO 9406416 A	31-03-94	IT 1255522 B	09-11-95
		AU 4818293 A	12-04-94
		CA 2145513 A	31-03-94
		EP 0663820 A	26-07-95
		JP 8501544 T	20-02-96
		NZ 256020 A	25-09-96
WO 9534291 A	21-12-95	AU 2732795 A	05-01-96

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 6491  
BE 9700225

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

24-11-1997

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9534291 A		CA 2192086 A	21-12-95
		EP 0765157 A	02-04-97
		FI 965003 A	13-12-96
		NO 965381 A	13-02-97
-----			

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82