



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1005615A3

NUMERO DE DEPOT : 09200396

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 23 Novembre 1993

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

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 29 Avril 1992 à 15H40 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SYNEPOS AKTIENGESELLSCHAFT
Schellenberg, LIECHTENSTEIN(LIECHTENSTEIN)

représenté(e)(s) par : OVERATH Philippe, CABINET BEDE, Place de l'Alma, 3 - B 1200
BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PROCEDE D'UNE PREPARATION D'UNE SOLUTION MEDICINALE STABLE POUR VOIE ORALE A LIBERATION CONTROLEE, A BASE D'UN BETA-BLOQUANT, ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A BASE D'UN BETA-BLOQUANT.

INVENTEUR(S) : Racz Istvan, 544. u.6., HU-1173 Budapest (HU); Marton Sylvia, Batthyany u. 59, HU-1015 Budapest (HU)

PRIORITE(S) 13.03.92 HU HUA 9200866

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 23 Novembre 1993
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L
Directeur

"Procédé d'une préparation d'une solution médicinale stable pour voie orale à libération contrôlée, à base d'un bêta-bloquant, et composition pharmaceutique à base d'un bêta-bloquant".

La présente invention est relative à un procédé de préparation de médicaments sous la forme de solutions très stables, destinées à être administrées par voie orale, contenant des polysaccharides
5 assurant la libération contrôlée de l'ingrédient actif qui consiste en un agent de blocage des récepteurs bêta-adrénergiques.

Ces dernières années, l'emploi d'inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques a résulté en un
10 important succès thérapeutique dans le traitement de l'arythmie et des troubles circulatoires (hyperkinésie, angine de poitrine, hypertension, etc.).

Toutefois, le médecin a eu, jusqu'à maintenant,
15 à sa disposition, seulement très peu de formes pharmaceutiques pour un tel traitement, en général seulement des comprimés et des compositions injectables. Il est tout à fait évident que la solution pratique et appropriée consisterait à
20 procéder à l'ajustement clinique d'une médication individuelle, en fonction des différences marquées du fonctionnement de l'organisme des divers patients (âge, sexe, poids corporel, vitesses de sécrétion et de résorption, problèmes de bio-disponibilité,
25 etc.) ; ceci étant en particulier le cas du traitement des maladies permanentes et prolongées qui peuvent durer jusqu'à la fin de la vie, notamment l'hypertonie et les troubles cardiaques. A l'heure actuelle, les médicaments destinés à cette
30 application sont seulement disponibles sous la forme de comprimés et de compositions injectables. Parmi ces derniers, l'administration de comprimés qui représentent la majeure partie (de 80 à 90 %) des médicaments employés sur le terrain, n'est pas
35 satisfaisante en raison des difficultés d'ajustement

de la posologie appropriée (rupture ou division des comprimés en quarts, etc.) nécessaire en fonction des diverses vitesses de résorption et de libération, ainsi que de la demi-vie biologique du médicament, eu
5 égard aux facteurs individuels.

L'aspect essentiel de ce problème est illustré sur la figure 1 d'après laquelle on peut tirer les conclusions suivantes.

Si la forme classique du médicament (c'est-à-dire un comprimé) est administrée, et que le
10 médicament est administré deux fois par jour comme d'habitude, la teneur sanguine à l'état stationnaire, qui est d'une importance déterminante dans la thérapie, est très fluctuante ; des périodes de cinq
15 à six heures pendant lesquelles la concentration en ingrédient actif dans le sérum, est inférieure à la teneur efficace, pouvant apparaître au cours d'une journée, ainsi que des périodes (de deux à trois heures) pendant lesquelles une teneur sérique trop
20 élevée peut donner lieu à des effets secondaires nuisibles (par exemple une bradycardie) (●).

Un progrès considérable est décrit dans le brevet EP-0271438 également relatif à un comprimé, mais il s'agit d'un système osmo-régulateur dans
25 lequel la libération de l'agent actif à partir de la forme pharmaceutique solide, est contrôlée par diffusion (voir par exemple : □, ■). Les inconvénients de cette préparation comprennent le coût de production élevé, la difficulté de fabriquer
30 les comprimés dans une usine pharmaceutique ayant une installation classique. Enfin, le comprimé exerce son action pendant 24 heures après son ingestion, de sorte que le patient ne peut pas être protégé contre des effets secondaires épisodiques.

Un procédé nettement meilleur consisterait à administrer simplement le médicament par voie orale sous la forme d'une solution (voir, O), pouvant également assurer la teneur sanguine optimale requise lorsque l'on modifie individuellement la posologie prescrite.

Le brevet US-A-4 428 883 est évidemment basé sur cette considération, en suggérant la production de gouttes nasales contenant des agents bêta-bloquants. Un important inconvénient de cette composition consiste en ce que le pH des solutions est ajusté à une valeur presque neutre ($\text{pH} = 7,4$), ceci étant évidemment effectué dans la mesure où, pendant une période prolongée, la membrane muqueuse du nez peut tolérer sans lésion, seulement des solutions dont le pH est presque neutre. Toutefois, la plupart des bêta-bloquants subissent une décomposition hydrolytique à ce pH. En conséquence, la stabilité de ce système, ne satisfait pas les exigences de la production pharmaceutique industrielle ainsi que les considérations sanitaires.

Malheureusement, la plupart des brevets concernés sont seulement relatifs à la synthèse chimique ou à la modification structurelle des agents bêta-bloquants (DE-C-3419067 ; US-A-3 341 584 ; DE-C-3725273 ; DE-A-3725273 ; EP 0339006 ; US-A-4 198 526).

On a effectué de vastes recherches pour étudier comment la présence de polysaccharides et de dérivés d'hydrate de carbone, peut modifier le passage à travers la membrane, de certains des agents bêta-bloquants les plus fréquemment employés dans une thérapie, cet aspect étant l'une des caractéristiques de la capacité d'absorption. Dans nos expériences, on a employé les types suivants de médicaments bêta-

bloquants ou leurs sels : l'oxprénolol, le pindolol, le sotalol, le métoprolol, l'alprénolol, l'acébutolol, l'aténolol, le bopindolol, le practolol, le nadolol et le propranolol.

5 Parmi les polysaccharides, on a principalement employé ceux ayant un poids moléculaire variable (par exemple de 15 000 à 1 000 000).

On sait que la vitesse de diffusion d'un agent actif à partir d'une solution, tend à diminuer
10 lorsque la viscosité du système augmente, de sorte que le passage de l'agent à travers la membrane est ralenti.

Au cours des mesures effectuées avec des solutions contenant de la gomme de xanthane (un polymère polysaccharidique à chaîne dérivée de bêta-
15 1,4-glucanne), selon différentes concentrations, on a trouvé, de manière inattendue, qu'en accroissant la concentration en ingrédients auxiliaires (de 0,001 à 1,0 %) que lorsque l'on atteint la valeur de 0,1 %, le système est caractérisé par des propriétés
20 particulières et non prévisibles. De façon paradoxale, la diffusibilité du bêta-bloquant avait par exemple une valeur maximum (voir la figure 2, ●--●), et cette valeur correspondait à une vitesse de
25 diffusion supérieure à celle mesurée dans le cas d'une solution ne contenant pas d'ingrédient stabilisant auxiliaire, augmentant la viscosité (○--○).

En augmentant encore la concentration en agent
30 auxiliaire (gomme de xanthane), la tendance théoriquement prévue a été restaurée, c'est-à-dire qu'une viscosité accrue était associée à une diffusibilité réduite (□--□).

Des expériences in vivo sur l'homme, basées sur
35 des mesures comparatives des teneurs sériques, ont

permis de tirer des conclusions analogues dans chaque cas (voir le tableau I), c'est-à-dire que les teneurs sériques les plus élevées ont été mesurées à la concentration de 0,1 % en l'agent auxiliaire.

5 Une autre confirmation des études mentionnées ci-dessus provient du fait que lorsque l'on met en oeuvre le procédé d'administration habituel (des gouttes de solution), le nombre de gouttes (ou le poids des gouttes) doit être reproductible, ce qui
10 est un facteur fondamental pour la commercialisation d'une composition, en particulier une composition très puissante.

 A cet égard, en faisant varier la concentration en gomme de xanthane dans la solution, la dispersion
15 du nombre exact de gouttes était plus importante tant en-dessous qu'au-dessus de 0,1 %, par rapport à cette concentration particulière (voir le tableau II).

 Une autre observation pertinente résultant d'une série d'expériences mettant en oeuvre la présente
20 invention, effectuée en partie pour étudier l'effet de la variation de la concentration de l'additif, et en partie celui du pH du système, a révélé que les agents actifs ainsi examinés, avaient une stabilité chimique et physique maximale à un pH d'environ 4,
25 dans une solution ayant une concentration de 0,1 % en gomme de xanthane (voir la figure 3). On a également effectué des observations très analogues, dans le cas d'autres polymères polysaccharidiques à poids moléculaire élevé (par exemple le dextrane,
30 l'amyloextrine, etc.). Ceci a suggéré l'idée que dans un intervalle de concentrations donné, il y a une interaction inconnue jusqu'à maintenant entre certains dérivés polysaccharidiques et certains bêta-bloquants, résultant en une meilleure diffusibilité,

une stabilité plus élevée, et en la possibilité de déterminer plus précisément la dose de l'agent actif.

La composition pharmaceutique (solutions et gouttes orales) élaborée d'après les principes et les observations mentionnés ci-dessus, présente les avantages thérapeutiques fondamentaux consistant en ce que l'administration peut être effectuée selon des posologies individuelles, le médicament pouvant être administré sous la forme de gouttes de façon appropriée et pratique, ce qui n'a pas été possible jusqu'à maintenant dans le cas d'une thérapie avec des bêta-bloquants. D'autres avantages consistent en ce que la durée de conservation de la composition est très longue, la date d'expiration pouvant être de plusieurs années ; et en ce que le dérivé d'hydrate de carbone est présent selon une faible concentration, la digestibilité du dérivé glucidique étant seulement de 15 % dans le cas de la gomme de xanthane, ce qui est négligeable eu égard à l'absorption ou à la consommation calorique de sucre, de sorte que le médicament peut être également administré à des diabétiques.

TABLEAU I

Teneurs plasmatiques en métoprolol chez l'homme après
administration par voie orale de 150 mg

(n = 9 ; s = $\pm$ 26,5)

Composant	Temps (heures)			
	0,9	1,5	2,1	3,0
	Teneur sérique		(ng/ml)	
Métoprolol	7,1	420,5	482,3	350,7
Métoprolol + 0,1 % de xanthane	9,6	476,9	496,3	368,2
Métoprolol + 0,5 % de xanthane	3,6	389,3	429,6	311,7

TABLEAU II

Tailles de gouttes de différentes solutions de bêta-bloquants
et de gomme de xanthane en tant qu'agent auxiliaire

(n = 10 ; s = écart-type)

Composant	Concentration en gomme de xanthane (%)				
	0,001	0,01	0,1	0,25	0,5
	Masse moyenne de 10 gouttes (g)				
Métoprolol 200 mg/ml	x=0,3490 s=0,0159	x=0,3446 s=0,0120	x=0,3301 s=0,0080	x=0,3497 s=0,0109	x=0,3559 s=0,0155
Sotalol 160 mg/ml	x=0,3805 s=0,0158	x=0,4067 s=0,0180	x=0,4171 s=0,0173	x=0,4345 s=0,0220	x=0,4052 s=0,0086
Aténolol 50 mg/ml	x=0,4038 s=0,0211	x=0,4094 s=0,0193	x=0,4395 s=0,0204	x=0,4604 s=0,0202	x=0,4456 s=0,0154

La présente invention a pour objet un procédé de
préparation d'une solution médicamenteuse stable destinée
à être administrée par voie orale, contenant des
agents contrôlant la libération du composant actif,

caractérisé en ce qu'on fait réagir de 1 à 20 parties (en poids) d'un bêta-bloquant, de manière avantageuse du métoprolol, dans 100 parties d'eau avec de 0,001 à 10 parties d'un polysaccharide, par exemple de la
5 gomme de xanthane (un polymère d'hydrate de carbone à chaîne dérivée de bêta-1,4-glucanne), la température de la solution étant maintenue à 80 °C pendant 20 minutes ; on ajuste ensuite le pH du mélange dans la plage allant de 2 à 4,5, à l'aide d'un système
10 tampon, notamment un tampon de phosphate-citrate, Sørensen, Walpoe, Clark-Lubs, Britton-Robinson, ou un tampon de MacIlvain, etc., puis on ajoute un antioxydant, de manière avantageuse du pyrosulfite de sodium, de l'hydrogénosulfite de sodium, etc., et un
15 agent conservateur, par exemple l'acide sorbique, des esters d'acides phénylcarboxyliques (des parahydroxybenzoates), pour produire, en achevant la préparation avec de l'eau, une solution appropriée pour une administration par voie orale.

20 Le composant polysaccharidique peut être du dextrane d'un poids moléculaire moyen d'environ 60 000 ou d'un poids moléculaire de 15 000, selon une proportion de 0,1 à 6,0 % en poids ; de l'amylodextrine selon une proportion de 0,1 à 10 % en
25 poids ; ou de la carboxyméthylamylose selon une proportion de 0,1 à 10 % en poids.

L'agent bêta-bloquant est choisi parmi le chlorhydrate d'oxprénolol selon une proportion de 0,1 à 10 % en poids, le chlorhydrate de pindolol selon
30 une proportion de 0,5 à 1,5 % en poids, le chlorhydrate de sotalol selon une proportion de 1 à 20 % en poids, le chlorhydrate d'acébutolol selon une proportion de 0,5 à 20 % en poids, le chlorhydrate d'aténolol selon une proportion de 1 à 10 % en poids,
35 le chlorhydrate de bopindolol selon une proportion de

0,1 à 1 % en poids, le chlorhydrate de nadolol selon une proportion de 1 à 10 % en poids, le chlorhydrate d'alprénolol selon une proportion de 0,1 à 10 % en poids ou le chlorhydrate de propranolol selon une proportion de 0,1 à 10 % en poids.

La présente invention a encore pour objet une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,1 à 30 % en poids d'un bêta-bloquant, de 0,001 à 20 % en poids d'un polysaccharide ou d'un dérivé d'hydrate de carbone, ainsi que des véhicules et des additifs pharmaceutiquement acceptables, de préférence un conservateur, un antioxydant et un tampon.

EXEMPLE 1

On a préparé une solution tampon à un pH de 4 avec de l'hydrogénophosphate disodique (phosphate disodique, Na_2HPO_4) et de l'acide citrique (Ph.Hg.VII), et le pH a été contrôlé à l'aide d'un pH mètre. On a ajouté de l'acide sorbique (0,1 g) dissous dans de l'éthanol à 95 % (2,0 ml), dans 70,0 g de la solution tampon. On a ensuite ajouté du métabisulfite de sodium (pyrosulfite de sodium, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) et la solution a été chauffée à 80 °C. En agitant vigoureusement, on a dissous 1,0 g de gomme de xanthane (NF XVII) dans le mélange et après dissolution, l'agitation a été poursuivie pendant encore 20 minutes. On a laissé la solution refroidir jusqu'à environ 40 °C, et on y a ensuite dissous du tartrate de métoprolol (20,0 g) en agitant. On a ajouté de l'eau distillée juste pour compléter la solution jusqu'à 100,00 g. La composition contenait 200 mg/g de tartrate de métoprolol dans une solution stable susceptible d'être administrée de manière appropriée et ayant une capacité de libération améliorée de l'agent actif.

On a répété la préparation pour obtenir une solution dans laquelle la quantité de gomme de xanthane était de 0,01 % (p/p).

EXEMPLE 2

5 Le procédé de préparation a été le même que celui décrit dans l'exemple 1, mais on a employé du chlorhydrate d'aténolol (5 g/100 g) au lieu du tartrate de métoprolol. La solution ainsi préparée contenait 50 mg/g de chlorhydrate d'aténolol formant
10 une composition stable administrable par voie orale sous la forme de gouttes, permettant une administration équilibrée.

La préparation a été répétée pour préparer une solution contenant 0,01 % (p/p) de gomme de xanthane.

15 EXEMPLE 3

On a employé de l'hydrogénophosphate disodique et de l'acide citrique pour préparer une solution tampon ayant un pH de 2,2, et cette valeur a été contrôlée à l'aide d'un pH mètre. On a dissous du
20 métabisulfite de sodium (0,05 g) dans 20,0 g de la solution tampon, et on l'a chauffée à 80 °C. On a dissous de la gomme de xanthane (0,01 g) dans le mélange en agitant vigoureusement pendant 20 minutes après dissolution complète. On a laissé refroidir la
25 solution jusqu'à 40 °C, et on y a dissous du pindolol (1,0 g) en agitant, et on a ajouté 80,0 g de propylène glycol après dissolution. La solution résultante contenait 0,01 % (p/p) de gomme de xanthane et 10 mg/g de pindolol, sous une forme
30 stable, administrable de manière appropriée.

EXEMPLE 4

Le procédé de préparation de la solution était le même que celui décrit dans l'exemple 1, mais on a employé du chlorhydrate de sotalol (16,0 g/100 g) à
35 la place du tartrate de métoprolol. La solution

résultante contenait 160 mg/g de chlorhydrate de sotalol sous forme stable pouvant être administrée de façon reproductible.

Le procédé a été répété pour préparer une solution ayant une concentration de 0,01 % (p/p) en gomme de xanthane.

EXEMPLE 5

On a préparé une solution tampon ayant un pH de 4, avec du dihydrogénophosphate de sodium et de l'acide citrique ; et on a employé un pH mètre pour contrôler la valeur correcte. On a ajouté de l'acide sorbique (0,1 g) dissous dans de l'éthanol à 95 % (2,0 ml), dans 70,0 g du tampon et on y a ensuite dissous 0,05 g de métabisulfite de sodium. On a dissous du dextrane (poids moléculaire moyen : environ 60 000) (1,0 g) dans la solution en agitant, on a ajouté du tartrate de métoprolol (20,0 g) et le mélange a été agité jusqu'à dissolution complète. Enfin, le poids de la solution a été complété jusqu'à 100,0 g. Au cours de la dissolution des composants, on a chauffé jusqu'à pas plus de 40 °C. La solution résultante contenait 200 mg/g de tartrate de métoprolol sous la forme d'une composition stable destinée par voie orale.

On a répété le procédé pour préparer une solution contenant 0,1 % (p/p) de dextrane.

EXEMPLE 6

La solution a été préparée de la même façon que la solution décrite dans l'exemple 5, mais on a employé du chlorhydrate d'aténolol (5 g/100 g) au lieu du tartrate de métoprolol. La solution stable pour administration par voie orale contenait ainsi 50 mg/g de chlorhydrate d'aténolol.

Le procédé a été répété pour préparer une solution contenant 0,1 % (p/p) de dextrane.

EXEMPLE 7

La solution a été préparée de la même façon que cela est décrit dans l'exemple 1, à la différence du fait que la concentration en gomme de xanthane devait être de 0,5 % (p/p).

EXEMPLE 8

Le procédé de préparation de la solution était le même que celui décrit dans l'exemple 5, mais la quantité de dextrane devait alors être de 6,0 g/100 g et on a employé du chlorhydrate de pindolol (1,0 g/100 ml) à la place du tartrate de métoprolol. La solution résultante contenait 10 mg/g de chlorhydrate de pindolol.

EXEMPLE 9

La solution a été préparée que cela est décrit dans l'exemple 1, à la différence du fait que la concentration en gomme de xanthane devait être de 0,1 % (p/p).

EXEMPLE 10

On a préparé une solution tampon ayant un pH de 4 avec de l'hydrogénophosphate disodique et de l'acide citrique, et la valeur correcte du pH a été contrôlée à l'aide d'un pH mètre. On a ajouté de l'acide sorbique (0,1 g) dissous dans de l'éthanol à 95 % (2,0 ml), dans 70,0 g du tampon. On y a ensuite dissous du métabisulfite de sodium (0,1 g) et la solution a été chauffée jusqu'à 60 °C. En agitant vigoureusement, on a dissous 2,0 g d'amylodextrine dans le mélange, et après refroidissement jusqu'à 40 °C, on a ajouté du tartrate de métoprolol (20,0 g). L'ingrédient actif a été dissous en agitant encore, et la solution a été finalement complétée avec de l'eau distillée jusqu'à 100,0 g.

Le procédé de préparation a été répété de façon à ce que la solution contienne 0,1 % (p/p) d'amylodextrine.

5 La solution contenait 200,0 mg/g de tartrate de métoprolol.

EXEMPLE 11

10 Le procédé était le même que celui décrit dans l'exemple 10, mais on a employé une quantité identique de carboxyméthylamylose au lieu d'amylodextrine.

15 En employant un compte-gouttes médical standard, 10 gouttes des solutions médicinales préparées selon les exemples 1 à 11, contenaient une dose habituelle du bêta-bloquant sous forme stable, assurant une posologie reproductible avec la précision requise, la différence d'une goutte correspondant à une variation de moins de 10 %.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'une solution
médicinale stable destinée à être administrée par
5 voie orale, contenant des agents contrôlant la
libération du composant actif, caractérisé en ce
qu'on fait réagir de 1 à 20 parties (en poids) d'un
bêta-bloquant, de manière avantageuse du mêtropolol,
dans 100 parties d'eau avec de 0,001 à 10 parties
10 d'un polysaccharide, par exemple de la gomme de
xanthane (un polymère d'hydrate de carbone à chaîne
dérivée de bêta-1,4-glucanne), la température de la
solution étant maintenue à 80 °C pendant 20 minutes ;
on ajuste ensuite le pH du mélange dans la plage
15 allant de 2 à 4,5, à l'aide d'un système tampon,
notamment un tampon de phosphate-citrate, Sørensen,
Walpoe, Clark-Lubs, Britton-Robinson, ou un tampon de
MacIlvain, etc., puis on ajoute un antioxydant, de
manière avantageuse du pyrosulfite de sodium, de
20 l'hydrogénosulfite de sodium, etc., et un agent
conservateur, par exemple l'acide sorbique, des
esters d'acides phénylcarboxyliques (des
parahydroxybenzoates), pour produire, en achevant la
préparation avec de l'eau, une solution appropriée
25 pour une administration par voie orale.

2. procédé selon la revendication 1, caractérisé
en ce que le composant polysaccharide est du dextrane
(poids moléculaire moyen, environ 60 000) selon une
proportion de 0,1 à 6,0 % en poids.

30 3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé
en ce que le composant polysaccharidique est du
dextrane d'un poids moléculaire de 15 000, selon une
proportion de 0,1 à 6,0 % en poids.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé
35 en ce que le composant polysaccharidique est de

l'amyloextrine ou de la carboxyméthylamylose selon une proportion de 0,1 à 10 % en poids.

5 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent béta-bloquant est du chlorhydrate d'oxprénolol selon une proportion de 0,1 à 10 % en poids.

10 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent béta-bloquant est du chlorhydrate de pindolol selon une proportion de 0,5 à 1,5 % en poids.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent béta-bloquant est du chlorhydrate de sotalol selon une proportion de 1 à 20 % en poids.

15 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent béta-bloquant est du chlorhydrate d'acébutolol selon une proportion de 0,5 à 20 % en poids.

20 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent béta-bloquant est du chlorhydrate d'aténolol selon une proportion de 1 à 10 % en poids.

25 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent béta-bloquant est du chlorhydrate de bopindolol selon une proportion de 0,1 à 1 % en poids.

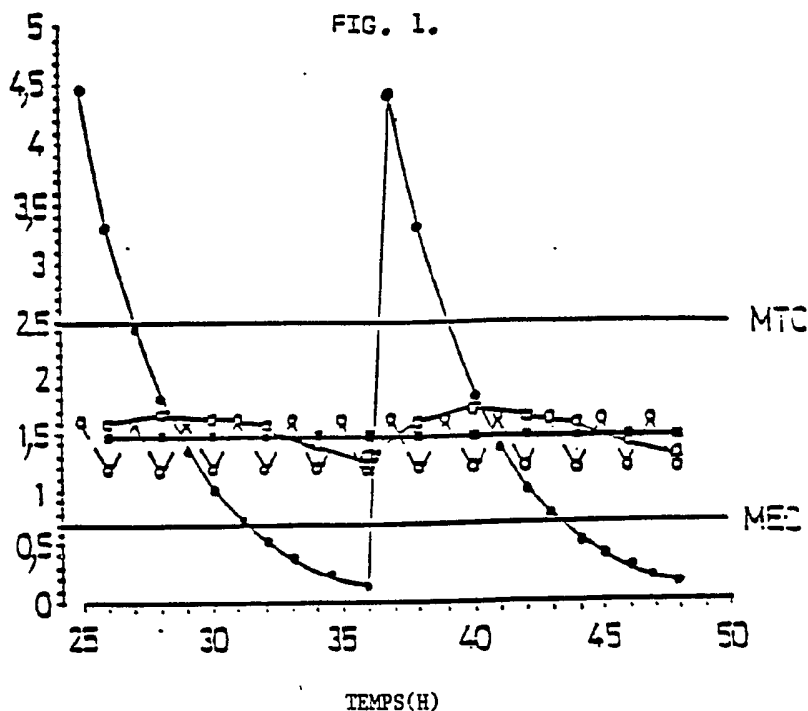
30 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent béta-bloquant est du chlorhydrate de nadolol selon une proportion de 1 à 10 % en poids.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent béta-bloquant est du chlorhydrate d'alprénolol selon une proportion de 0,1 à 10 % en poids.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent bêta-bloquant est du chlorhydrate de propranolol selon une proportion de 0,1 à 10 % en poids.

5 14. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,1 à 30 % en poids d'un bêta-bloquant, de 0,001 à 20 % en poids d'un polysaccharide ou d'un dérivé d'hydrate de carbone
10 ainsi que des véhicules et des additifs pharmaceutiquement acceptables, de préférence un conservateur, un antioxydant et un tampon.

FIG. 1.



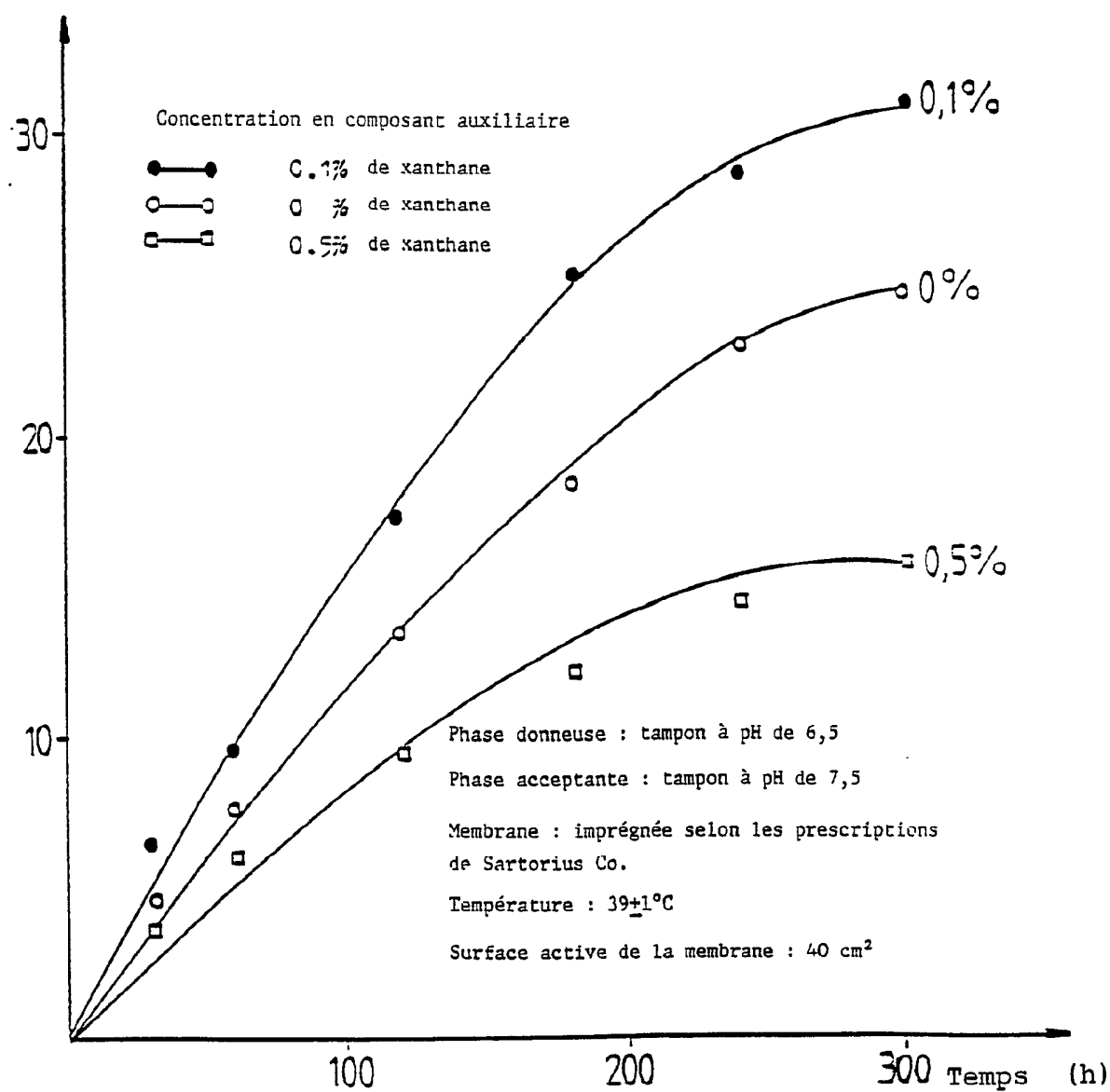
Concentrations plasmatiques simulées à l'état stationnaire, d'un médicament hypothétique, avec $k_e = 0,3 \text{ hr}^{-1}$ et $V = 1500 \text{ ml}$

- Une dose de 12 mg d'une solution pour voie orale, avec $F = 0,7$, a été administrée toutes les 12 h ; la simulation était basée sur l'équation 1 avec $kr = 6 \text{ h}^{-1}$.
- Une dose de 2 mg de la même solution pour voie orale, a été administrée toutes les 2 h ; la simulation était basée sur l'équation 1 avec $kr = 6 \text{ h}^{-1}$.
- Une composition à libération contrôlée, libérant le médicament selon une vitesse d'ordre zéro de 964 ng/h pendant 12 h, a été administrée toutes les 12 h ; la simulation était basée sur l'équation 2 avec $F = 0,7$.
- Une dose de 24 mg d'une composition à libération contrôlée, libérant le médicament avec une constante de vitesse du premier ordre, de $0,06 \text{ h}^{-1}$, a été administrée toutes les 12 h ; la simulation était basée sur l'équation 1, avec $F = 0,7$.

$$C = \frac{F \cdot k_r \cdot D}{V (k_r - k_e)} (e^{-k_e \tau} - e^{-k_r \tau}) e^{-k_e(t - \tau)} \quad \text{Eq. 1}$$

$$C = \frac{k_0}{CL_0} [1 - e^{-k_e \tau}] e^{-k_e(t - \tau)} \quad \text{Eq. 2}$$

FIG. 2.



Pourcentage (%) de métoprolol diffusant in vitro en fonction du temps (t), en présence de différentes concentrations en le composant auxiliaire, en employant un contrôleur d'absorption de Sartorius (n=3).

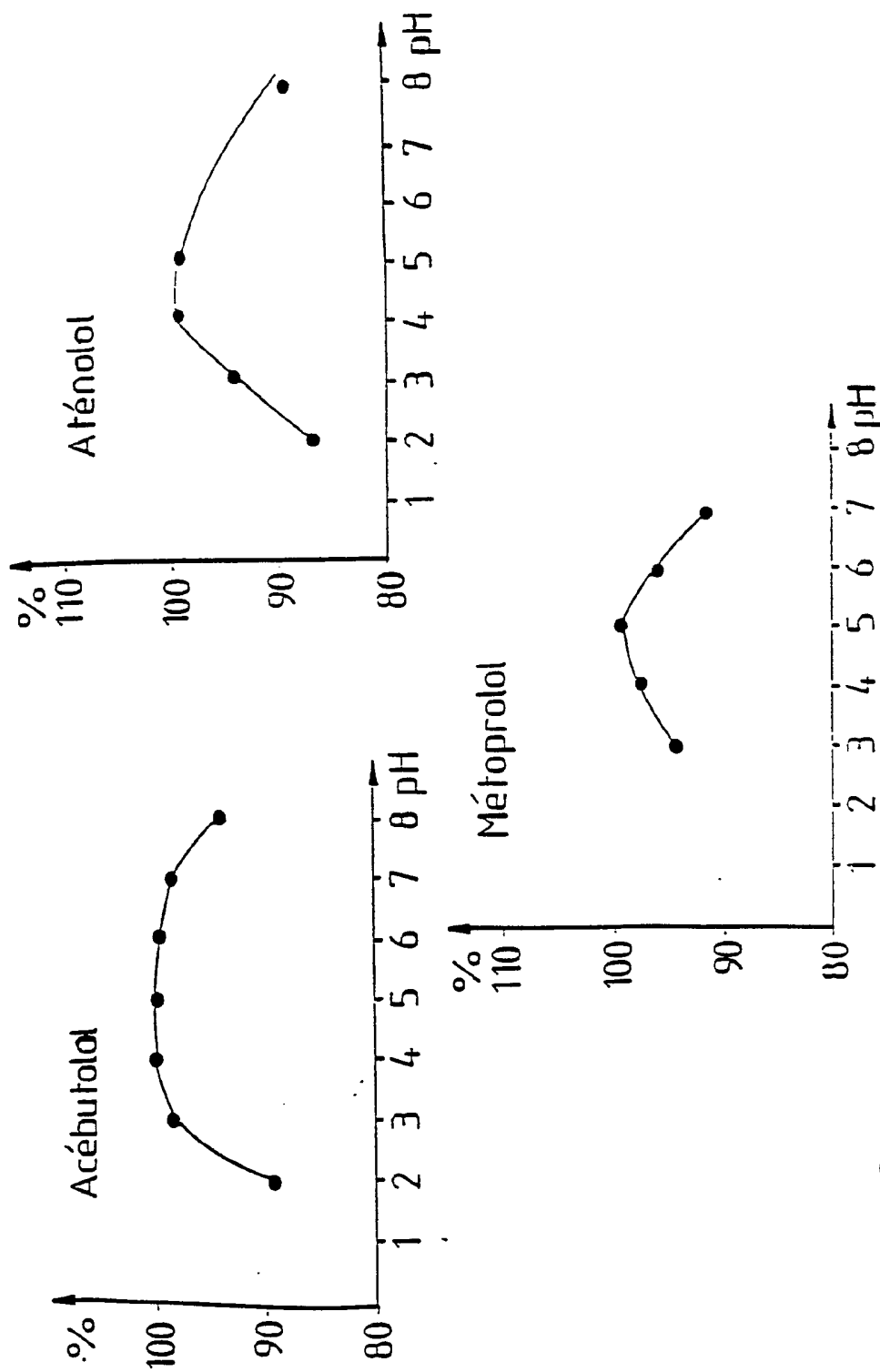


FIG. 3

Dépendance à l'égard du pH, de la stabilité de solutions de métoprolol, d'acébutolol, d'aténolol, conservées à 70°C pendant une semaine.



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

BE 9200396
BO 3634

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.5)
A	US-A-4 600 708 (REUTER G.L. ET AL) 15 Juillet 1986 * le document en entier * ---	1,13,14	A61K9/00 A61K31/135
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 251 16 Novembre 1984 & JP-A-59 130 866 (ZERIA SHINYAKU KOGYO KK) * abrégé * ---	6	
A	US-A-4 394 390 (HUSSAIN A.A. ET AL) 19 Juillet 1983 * colonne 4; exemple 2 * ---	1	
A,D	WO-A-8 203 009 (THE UNIVERSITY OF KENTUCKY RESEARCH FOUNDATION) 16 Septembre 1982 * page 10 - page 11; exemple 2 * * revendication 1 * & US-A-4428883 ---	1	
A	FR-A-2 631 831 (CALCO ANSTALT) 1 Décembre 1989 * page 12; exemple 3 * ---	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 153 013 (FISONS PLC) 28 Août 1985 * page 7 - page 8; exemple 1 * -----	1	A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
31 MARS 1993		BOULOIS D.	
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	

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

BE 9200396
BO 3634

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.

31/03/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-4600708	15-07-86	CA-A- 1269619	29-05-90
US-A-4394390	19-07-83	US-A- 4284648	18-08-81
		AU-B- 544253	23-05-85
		AU-A- 6091980	05-02-81
		CA-A- 1157778	29-11-83
		EP-A, B 0023704	11-02-81
		JP-B- 1040804	31-08-89
		JP-C- 1556782	23-04-90
		JP-A- 56049313	02-05-81
WO-A-8203009	16-09-82	US-A- 4428883	31-01-84
		AU-B- 551567	01-05-86
		AU-A- 8336982	28-09-82
		CA-A- 1175747	09-10-84
		EP-A, B 0073819	16-03-83
FR-A-2631831	01-12-89	Aucun	
EP-A-0153013	28-08-85	AU-B- 571641	21-04-88
		AU-A- 3819385	08-08-85
		JP-A- 60188403	25-09-85