



NUMERO DE PUBLICATION : 1004243A3

NUMERO DE DEPOT : 9000524

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 20 Octobre 1992

---

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 17 Mai 1990 à 15h10  
à l' Office de la Propriété Industrielle

## ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : EUROPHARMACEUTICALS S.A.  
rue des Trois Arbres 34, 1180 UCCLE(BELGIQUE)

représenté(e)(s) par : GULLBERG Yvonne, BUREAU GEVERS S.A., Rue de Livourne 7 - B  
1050 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DU TYPE A LIBERATION PROLONGEE DESTINEES A L'ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION.

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) demandeur(s).

Bruxelles, le 20 Octobre 1992  
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L  
Directeur

**"Compositions pharmaceutiques du type à libération prolongée destinées à l'administration par voie orale et leur procédé de préparation".**

La présente invention est relative à des compositions pharmaceutiques à administrer par voie orale et dont la ou les substances actives se libèrent de façon lente, régulière et stable ainsi qu'à leur procédé de préparation.

5 L'intérêt qui se manifeste actuellement en thérapeutique vis-à-vis de ces formes pharmaceutiques dites "à libération prolongée" provient des avantages qu'elle présente par rapport aux formes conventionnelles, lesquelles libèrent leur substance de façon plus rapide ou plus brutale.

10 Parmi ces avantages, on citera, notamment :

- leur aptitude à produire dans l'organisme des concentrations en principe actif plus uniformes dans le temps;
- la possibilité qu'elles offrent d'assurer une imprégnation médicamenteuse suffisante à l'organisme pendant les périodes où les prises  
15 de médicament sont irrégulières voir absentes, par exemple pendant les périodes nocturnes et pour les médicaments à courte durée d'action;
- la diminution des variations interindividuelles des taux sanguins en médicament, obtenues par la prolongation et la régularisation  
20 de la résorption;
- la réduction du nombre de prises journalières, ce qui simplifie la posologie et entraîne une meilleure observance du patient vis-à-vis de cette posologie;
- la possibilité d'utiliser des doses élevées du médicament tout en  
25 minimisant le risque d'atteindre les concentrations toxiques, en particulier dans les cas de médicaments dont l'indice thérapeutique est plus élevé;
- la possibilité d'éviter certains effets secondaires indésirables provoqués par certains médicaments, comme des effets digestifs,

30

tels que nausées, vomissements et intolérances gastriques.

Actuellement, les types de compositions les plus utilisées dans le domaine de la libération prolongée de principes actifs sont les comprimés et les microgranules.

5 La présente invention a pour but de prévoir une composition pharmaceutique à base de granulés à libération prolongée destinée à l'administration par voie orale comprenant une substance pharmacologiquement active et un excipient pharmacologiquement acceptable assurant une libération plus contrôlée, c'est-à-dire plus  
10 lente, régulière et stable de la substance pharmacologiquement active après administration, que les compositions pharmaceutiques du même type connues jusqu'à présent.

A cet effet, suivant l'invention, l'excipient comprend au moins un mélange d'une éthylcellulose de faible viscosité et d'une  
15 éthylcellulose de viscosité élevée, la substance active étant granulée avec une solution alcoolique de l'éthylcellulose de faible viscosité, le rapport en poids de l'éthylcellulose de faible viscosité à l'éthylcellulose de viscosité élevée étant de l'ordre de 1/5 à 1/20.

Avantageusement, les éthylcelluloses de faible viscosité  
20 et de viscosité élevée ont respectivement des viscosités de l'ordre de 20 à 25 mPa.s et de 280 à 320 mPa.s.

Suivant une forme de réalisation de l'invention, la substance pharmacologiquement acceptable est un dérivé de xanthine et, plus particulièrement, la pentoxifylline.

25 Suivant une forme de réalisation particulièrement avantageuse de l'invention, lorsque la substance active est la pentoxifylline, les éthylcelluloses de faible et de viscosité élevée ont respectivement des viscosités de l'ordre de 22 mPa.s et 300 mPa.s, le rapport en poids de l'éthylcellulose de faible viscosité à celle de viscosité  
30 élevée est de l'ordre de 1/10 et la solution alcoolique précitée contient environ 10 % d'éthylcellulose de faible viscosité.

Suivant une réalisation particulièrement avantageuse de l'invention, l'excipient comprend au moins une substance choisie dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le talc, l'amidon,  
35 l'acide stéarique et le dioxyde de silicium, le stéarate de magnésium convenant particulièrement bien à cet effet.

L'invention se rapporte également à la préparation de ces compositions pharmaceutiques à libération prolongée.

Ainsi qu'on l'a déjà précisé, la composition pharmaceutique de la présente invention est constituée d'une substance pharmacologiquement active et d'un excipient pharmacologiquement acceptable formé d'un mélange de deux éthylcelluloses, l'une de faible viscosité, de préférence d'une viscosité de l'ordre de 20 à 25 mPa.s et l'autre de viscosité élevée, de préférence d'une viscosité de 280 à 320 mPa.s. Dans la formulation, les deux éthylcelluloses sont en fait utilisées pour obtenir une libération prolongée de la substance active. En fait, la substance ou le principe actif se libère par diffusion de la matrice d'éthylcelluloses. Cette matrice se compose d'une part d'un granulé de substance active à base d'éthylcellulose de faible viscosité (poids moléculaire peu élevé) comme liant et d'autre part d'éthylcellulose de viscosité élevée (poids moléculaire élevé). On utilise donc deux types d'éthylcelluloses; une éthylcellulose dont la viscosité est faible, c'est-à-dire de l'ordre de 20 à 25 mPa.s et une éthylcellulose dont la viscosité est élevée, c'est-à-dire de l'ordre de 280 à 320 mPa.s. A cet égard, on notera que les valeurs des viscosités données dans le cadre de la présente invention sont mesurées dans des conditions ambiantes, c'est-à-dire à la pression atmosphérique et à la température ambiante. Le choix de ces deux éthylcelluloses de viscosités différentes et leur mélange dans des rapports pondéraux déterminés allant de 1/5 à 1/20 permet ainsi un contrôle parfait, c'est-à-dire une libération lente, régulière et stable de la substance pharmacologiquement active. Pour obtenir des granules de substance active, il est nécessaire de mélanger celle-ci avec une solution alcoolique de l'éthylcellulose de faible viscosité. En effet, l'utilisation d'éthylcellulose sous forme de poudre (donc pas comme liant en solution alcoolique) donnerait une libération trop rapide de la substance active.

Les compositions pharmaceutiques à base de granules à libération prolongée de l'invention se présentent avantageusement sous la forme de dose unitaire ou posologique contenant la substance active et, comme excipient, un mélange d'éthylcelluloses additionné, par exemple, d'un lubrifiant, tel que le stéarate de magnésium. On

pourrait bien entendu utiliser à la place du stéarate de magnésium, d'autres excipients, tels que le talc, l'amidon (de maïs, de pommes de terre, de froment, etc.), l'acide stéarique, le dioxyde de silicium. Les expressions "dose unitaire" et "dose posologique" telles qu'utilisées dans le présent mémoire, désignent une dose physiquement déterminée contenant une quantité déterminée de constituant actif, cette quantité étant telle qu'une ou plusieurs doses sont nécessaires pour obtenir un effet avantageux. D'une façon générale, ces compositions se présentent sous la forme de comprimé, gélule, sachet ou cachet, dont la dose en substance active a été préétablie de sorte que l'administration de la dose journalière de la substance active pourra se faire d'une façon très simple. Ces comprimés, gélules, sachets ou cachets peuvent contenir, par exemple, jusqu'à 800 mg de substance active.

Comme exemples de substances actives convenant particulièrement bien dans le cadre de la présente invention, on citera notamment les dérivés de xanthine, et plus particulièrement la pentoxifylline. On notera bien entendu que toute substance pharmacologiquement active nécessitant une libération contrôlée pourrait être utilisée dans le cadre des compositions de l'invention.

Un autre avantage essentiel des compositions ou formes posologiques unitaires de l'invention consiste dans la possibilité de réduire fortement les quantités d'excipient autres que les éthylcelluloses comparativement aux formulations du même type connues jusqu'à présent.

On donne ci-après des exemples non limitatifs de formulations galéniques de l'invention destinées à l'administration par voie orale dans lesquelles la substance active est la pentoxifylline.

#### Exemple 1

Préparation de 250.000 comprimés de la formulation :

|    |                          |          |
|----|--------------------------|----------|
| 30 | pentoxifylline           | 400,0 mg |
|    | éthylcellulose 22 mPa.s  | 20,0 mg  |
|    | éthylcellulose 300 mPa.s | 200,0 mg |
|    | stéarate de magnésium    | 3,0 mg   |

Dans un mélangeur d'une capacité de 300 kg, on introduit 100 kg de pentoxifylline. On prépare une solution alcoolique à 10 % en poids/volume d'éthylcellulose de 22 mPa.s en dissolvant 5 kg d'éthylcellulose (22 mPa.s) dans 50 litres d'éthanol dénaturé (par l'éther). La dissolution s'effectue à froid dans un mélangeur. On granule la pentoxifylline avec la solution alcoolique d'éthylcellulose 22 mPa.s. On tamise le granulat humide sur un tamis en acier inoxydable de 840  $\mu$ m et on sèche ensuite le granulat tamisé dans une étuve à 60°C. Une fois séché, le granulé est passé sur tamis en acier inoxydable de 750  $\mu$ m et le granulé tamisé est alors mélangé dans un mélangeur avec 50 kg d'éthylcellulose de viscosité de 300 mPa.s. Enfin, on ajoute 0,75 kg de stéarate de magnésium et on homogénéise pendant 3 minutes. Les comprimés sont réalisés sur une machine rotative Courtoy de type R 100, munie des poinçons adéquats.

La composition de la formulation précitée a été sélectionnée expérimentalement avec l'objectif d'obtenir une libération in vitro de la pentoxifylline de près de 80 % après 8 heures. On a constaté à cet égard que l'utilisation d'éthylcellulose 22 mPa.s sous forme de poudre (donc pas comme liant en solution alcoolique) donnait une libération trop rapide de la pentoxifylline (90 % après 6 heures) et que l'utilisation d'une solution à 5 % d'éthylcellulose 22 mPa.s produisait également une libération trop rapide de la pentoxifylline (100 % après 6 heures). Le choix s'est donc porté sur une solution alcoolique à 10 % d'éthylcellulose 22 mPa.s comme liant. En fait, le choix de ces deux types d'éthylcelluloses et leur mélange dans le rapport pondéral de 1/10 (éthylcellulose 22 mPa.s/éthylcellulose 300 mPa.s) permet un contrôle parfait du taux de libération de la pentoxifylline. Le stéarate de magnésium est quant à lui ajouté comme lubrifiant et n'a donc aucune influence sur la vitesse de libération du principe actif.

Encore un autre avantage de la matrice d'éthylcelluloses comparativement aux matrices habituellement utilisées pour la réalisation de comprimés est qu'elle est assez insensible aux fluctuations de pression et de compression.

Exemple 2

Formulation contenant 600 mg de pentoxifylline  
par comprimé :

|   |                          |     |    |
|---|--------------------------|-----|----|
| 5 | pentoxifylline           | 600 | mg |
|   | éthylcellulose 22 mPa.s  | 30  | mg |
|   | éthylcellulose 300 mPa.s | 300 | mg |
|   | stéarate de magnésium    | 4,5 | mg |

Exemple 3

10 Formulation contenant 800 mg de pentoxifylline  
par comprimé :

|    |                          |     |    |
|----|--------------------------|-----|----|
|    | pentoxifylline           | 800 | mg |
|    | éthylcellulose 22 mPa.s  | 40  | mg |
|    | éthylcellulose 300 mPa.s | 400 | mg |
| 15 | stéarate de magnésium    | 6   | mg |

On notera qu'outre les excellents résultats obtenus  
des analyses effectuées démontrant clairement la libération prolongée  
de la pentoxifylline (libération in vitro de près de 80 % après 8 heures),  
les études de stabilité effectuées ont permis de conclure à une excel-  
lente stabilité de la pentoxifylline après 6 mois de conservation à  
20 une température de 40°C.

Il doit être entendu que la présente invention n'est  
en aucune façon limitée aux formes de réalisation ci-dessus et que  
bien des modifications peuvent y être apportées sans sortir du cadre  
du présent brevet.

25

30

35

### REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique à base de granulés du type à libération prolongée destinée à l'administration par voie orale comprenant une substance pharmacologiquement active et un excipient pharmacologiquement acceptable assurant une libération lente, régulière et stable de la substance pharmacologiquement active après administration, caractérisée en ce que l'excipient comprend au moins un mélange d'une éthylcellulose de faible viscosité et d'une éthylcellulose de viscosité élevée, la substance active étant granulée avec une solution alcoolique de l'éthylcellulose de faible viscosité, le rapport en poids de l'éthylcellulose de faible viscosité à l'éthylcellulose de viscosité élevée étant de l'ordre de 1/5 à 1/20.
2. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce que les éthylcelluloses de faible viscosité et de viscosité élevée ont respectivement des viscosités de l'ordre de 20 à 25 mPa.s et de 280 à 320 mPa.s.
3. Composition pharmaceutique suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que la substance pharmacologiquement acceptable est un dérivé de xanthine.
4. Composition pharmaceutique suivant la revendication 3, caractérisée en ce que le dérivé de xanthine est la pentoxifylline.
5. Composition pharmaceutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce que les éthylcelluloses de faible et de viscosité élevée ont respectivement des viscosités de l'ordre de 22 mPa.s et 300 mPa.s, le rapport en poids de l'éthylcellulose de faible viscosité à celle de viscosité élevée est de l'ordre de 1/10 et la solution alcoolique précitée contient environ 10 % d'éthylcellulose de faible viscosité.
6. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'excipient comprend au moins une substance choisie dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le talc, l'amidon, l'acide stéarique et le dioxyde de silicium.
7. Composition pharmaceutique suivant la revendication 6, caractérisée en ce que la substance précitée est le stéarate de magnésium.



8. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une dose unitaire ou posologique.

5 9. Composition pharmaceutique suivant la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle est un comprimé, une gélule, un sachet ou un cachet contenant jusqu'à 800 mg de substance active.

10 10. Procédé de préparation de la composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 3 à 9, caractérisé en ce qu'on granule la substance active avec la solution alcoolique d'éthylcellulose de faible viscosité, on tamise le granulat humide ainsi obtenu, on le sèche, on tamise les granulés secs que l'on mélange avec l'éthylcellulose de viscosité élevée, on ajoute le ou les autres excipients et on donne au mélange une forme appropriée à son administration par voie orale, telle que celle de comprimés, gélules, sachets  
15 ou cachets, la dose unitaire en substance active de ladite composition pouvant atteindre 800 mg.

20

25

30

35

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

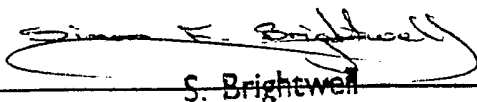
Rapport de recherche de type international

établi en vertu de l'article 21 § 9

de la loi belge sur les brevets d'invention

du 28 mars 1984

|                                                                                                                                                                           |  |                                                                                             |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE                                                                                                                               |  | RÉFÉRENCE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE<br>4OPRI/V.E./511                                    |  |
| Demande nationale belge n°<br>9000524                                                                                                                                     |  | Date du dépôt<br>17 mai 1990                                                                |  |
|                                                                                                                                                                           |  | Date de priorité revendiquée                                                                |  |
| Déposant (nom)<br>EUROPHARMACEUTICALS S.A.                                                                                                                                |  |                                                                                             |  |
| Date de requête de la recherche de type international                                                                                                                     |  | Numéro attribué par l'administration chargée de la recherche internationale.<br>SN 16252 BE |  |
| I, CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE( en cas de plusieurs symboles de la classification , les indiquer tous)                                                            |  |                                                                                             |  |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB<br><br>Int.Cl. <sup>5</sup> : A 61 K 9/20, A 61 K 47/38 |  |                                                                                             |  |
| II, DOMAINES RECHERCHES                                                                                                                                                   |  |                                                                                             |  |
| Documentation minimale consultée                                                                                                                                          |  |                                                                                             |  |
| Système de classification                                                                                                                                                 |  | Symboles de la classification                                                               |  |
| Int.Cl. <sup>5</sup>                                                                                                                                                      |  | A 61 K                                                                                      |  |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents font partie des domaines consultés                                            |  |                                                                                             |  |
|                                                                                                                                                                           |  |                                                                                             |  |
| III, <input type="checkbox"/> IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)        |  |                                                                                             |  |
| IV, <input type="checkbox"/> ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION ET/OU CONSTATATION RELATIVE A L'ETENDUE DE LA RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)          |  |                                                                                             |  |

| V. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Catégorie*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation du document, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N° des revendications visées                                                                                                                                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Drug Development and Industrial Pharmacy, volume 13, no. 8, 1987, Marcel Dekker, Inc., (New York, US),<br/> N.A. SHAIKH et al.: "Evaluation of ethylcellulose as a matrix for prolonged release formulations. I. Water soluble drugs: acetaminophen and theophylline", pages 1345-1369<br/> voir résumé; page 1347, lignes 18-25; page 1348, lignes 1-14</p> <p>-----</p> | 1-3,5-10                                                                                                                                                    |
| <p>* Catégories spéciales de documents cités :</p> <p>A: document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>E: document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>L: document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>O: document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>P: document publié avant la date de dépôt international, mais postérieur à la date de priorité revendiquée</p> <p>T : document ultérieur cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>X: document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>Y: document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de la même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>&amp;: document qui fait partie de la même famille de brevets</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                             |
| VI. CERTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                             |
| <p>Date d'achèvement effectif de la recherche de type international</p> <p>16 janvier 1991</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Date d'expédition du rapport de recherche de type international</p>                                                                                      |
| <p>Administration chargée de la recherche internationale</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Signature d'un fonctionnaire autorisé</p> <p><br/> S. Brightwell</p> |