

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 576 213

②1 N° d'enregistrement national :

85 00878

⑤1 Int Cl* : A 61 K 9/22.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21 janvier 1985.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 30 du 25 juillet 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : SOCIETE CORTIAL, Société anonyme.
— FR.

⑦2 Inventeur(s) : Rosa Martani, Elisabeth Le Huede et
Jeanne Dumas.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Marie-Thérèse Tajant.

⑤4 Nouveau procédé d'obtention de formes pharmaceutiques à libération prolongée.

⑤7 L'invention concerne un nouveau procédé d'obtention de
formes pharmaceutiques à libération prolongée administrée per
os mettant en œuvre l'emploi simultané de deux résines à
caractère anionique dans des proportions variables.

En faisant varier le rapport des taux de principes actifs sur
l'une et l'autre des résines, il est possible de moduler la
cinétique de libération des principes actifs et en faisant varier
la quantité de résine carboxylique il est possible d'obtenir des
préparations pharmaceutiques stables liquides, semi-liquides ou
solides.

FR 2 576 213 - A1

La présente invention concerne un nouveau procédé d'obtention de formes pharmaceutiques à libération prolongée.

Plusieurs brevets ont déjà décrit de nombreux procédés.

- 5
- Soit que les principes actifs sont dilués dans un excipient inerte pulvérulent mélange auquel on ajoute un agent tensio-actif (Brevets Français numéros 82.13.613 et 82.04.672).
- 10
- Soit qu'ils utilisent le principe d'une matrice enrobée ou non d'un film (Brevets Belge numéro 783.661, Français numéros 82.18.407, 82.21.109, 79.28.056 et 76.30.362, 72.19.993).
- 15
- Soit que les principes actifs sont enrobés dans des sphérules ou particules d'un phospholipide (Brevet français numéro 76.02.016)
- 20
- Soit que l'on utilise des complexes sans enrobage à partir d'une résine échangeuse d'ions. (Brevets Belge numéro 876.857, Brevet Européen numéro 80.870.032.2, Grande-Bretagne numéros 1.576.016, 982.150 et 824.337, Brevet Français numéro 72.30.623)
- 25
- Soit que le complexe résine-médicament est traité par un agent de solvatation et pourvu de revêtement perméable à l'eau formant barrière de diffusion. (Brevets français numéros 77.35.611, U.S.A. numéro 3.138.525, Grande Bretagne numéro 1.218.102)

Toutes ces inventions intéressent principalement les formes galéniques solides. Rares sont celles qui s'adressent à des formes liquides, homogènes.

30 Nous avons trouvé maintenant un procédé qui permet de réaliser des préparations galéniques à libération prolongée administrées per os, particulièrement stables et dont les cinétiques de dissolution peuvent être modulées à volonté.

35 Notre procédé met en oeuvre l'emploi simultané de 2 résines à caractère anionique dans des proportions variables ; ces résines ont la propriété de fixer des principes actifs pour former des complexes résine-principe actif. Nous utilisons une résine sulfonate et une résine carboxylique.

- La résine sulfonate libère le principe actif lentement : il s'agit d'un polymère réticulé contenant des groupements sulfonates et dont l'agent de réticulation est le divinyl-benzène.

Le degré de réticulation est voisin de 8 % et sa granulométrie inférieure à 5 200 microns.

Le taux de fixation du principe actif sur la résine peut varier de 30 à 70%.

- La résine carboxylique libère le principe actif beaucoup plus rapidement : on peut utiliser de la carboxyméthyl cellulose (échangeur cationique 10 monofonctionnel), mais nous préférons un carbomère (polymère réticulé de l'acide acrylique de haute masse moléculaire et contenant 56 à 68 % de groupe carboxylique).

Pour ce qui est de la résine carboxylique divers brevets (notamment brevet U.S.A. numéro 3.594.470) mentionnent l'utilisation de cette résine 15 carboxylique uniquement dans le but de masquer le goût des principes actifs ; aucun ne fait état de l'utilisation de cette résine développée dans cette invention, où ici elle a deux fonctions :

- Celle de fixer le principe actif
- Celle d'agent de suspension ou de gélifiant lorsqu'il s'agit de 20 formes liquides ou de gel, et celle de matrice lorsqu'il s'agit de formes solides.

Nous avons trouvé :

. d'une part qu'en faisant varier le rapport des taux de principes 25 actifs fixés sur l'une et l'autre résine, il est possible de moduler la cinétique de libération des principes actifs

. d'autre part, qu'en faisant varier la quantité de résine carboxylique il est possible d'obtenir, de par son caractère hydrocolloïde, des préparations pharmaceutiques liquides, des préparations semi-liquides, des 30 gels plus ou moins épais, des comprimés, des poudres (gélules, sachets...).

Les préparations ainsi obtenues sont parfaitement stables et leur cinétique de dissolution n'est pas sensible aux pH.

Ce procédé intéresse tout principe actif ayant un caractère cationique et 35 présentant une demi-vie courte :

Notre étude a porté notamment sur :

- Le chlorhydrate de métoclopramide
- Le bromhydrate de dextrométhorphan
- Les sels de morphine et ses dérivés....

A - Modulation des cinétiques

En faisant varier les taux de principe actif fixés sur chacune des 2 résines nous avons obtenu par la méthode officielle de la palette tournante 5 (note Propharmacopée n° 79), différentes cinétiques de dissolution :

- Exemple du métoclopramide

10 :	:	A	B	:	A	B	:	A	B	:	A	B	:	A	B
:	TEMPS	100 % - 0 %		:	75 % - 25 %		:	50 % - 50 %		:	25 % - 75 %		:	0 % - 100 %	
:	:	(1)		:	(2)		:	(3)		:	(4)		:	(5)	
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
15 :	15 minutes	51 %		:	61 %		:	70 %		:	80 %		:	100 %	
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
20 :	30 minutes	55 %		:	65 %		:	73 %		:	83 %		:	-	
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
25 :	1 heure	61 %		:	68 %		:	76 %		:	85 %		:	-	
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
30 :	2 heures	65 %		:	71 %		:	78 %		:	88 %		:	-	
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:

30

A = Taux de principe actif fixé sur la résine sulfonate

B = Taux de principe actif fixé sur la résine carboxylique

Les résultats de ce tableau sont illustrés par la planche I ci-après qui 35 montre bien la variation des cinétiques selon le rapport des taux de principe actif fixés sur chacune des résines.

Plus le taux fixé sur la résine carboxylique est important plus le taux libéré dès les premières minutes est élevé.

- D'autres principes actifs (codéine, dextréméthorphan, éthylmorphine) imprégnés sur les mêmes résines ont donné les résultats illustrés respectivement par les planches II - III - IV.

5 On constate que :

Dans les quinze premières minutes la libération du principe actif est fonction de la quantité de principe actif fixée sur la résine carboxylique. Dans les minutes suivantes les courbes de libération ont des pentes voisines.

10 L'emploi simultané de ces 2 résines permet donc de choisir les doses de principe actif que l'on désire libérer dès les premières minutes, en faisant varier le rapport des quantités fixées sur chacune d'elles.

Par ailleurs, les cinétiques de dissolution ne sont pas influencées par le pH (cf. Planche V illustre le cas du méthochlopramide).

B - Obtention des formes galéniques différentes

La résine carboxylique mise en oeuvre, par son caractère hydrocolloïde permet d'obtenir :

Des liquides	pour des pourcentages de l'ordre de 0,05 à 0,5 %
Des semi-liquides	pour des pourcentages de l'ordre de 0,50 à 1,0 %
Des gels	pour des pourcentages de l'ordre de 1 à 2 %
25 Des solides (poudres comp. gélules)	pour des pourcentages de l'ordre de 1 à 10 %.

Les modes d'obtention de ces formes galéniques ne présentent pas de difficultés particulières.

30 Quel que soit le principe actif, le schéma de fabrication reste le même,

- Pour les formes liquides et les gels :

étape 1 : imprégnation sur la résine sulfonate de la quantité de principe actif déterminée.

35 étape 2 : solubilisation de la résine carboxylique (carbomère), fixation du principe actif restant à ajouter et incorporation des excipients et de la résine sulfonate imprégnée. La quantité de carbomère mise en oeuvre est fonction de la viscosité recherchée (suspension, gel.....)

40 - Pour les formes solides :

En mélangeant à sec les résines imprégnées à des excipients, on obtient des comprimés ou des poudres présentant des cinétiques variables selon le taux d'imprégnation du principe actif sur chacune des résines.

R E V E N D I C A T I O N S

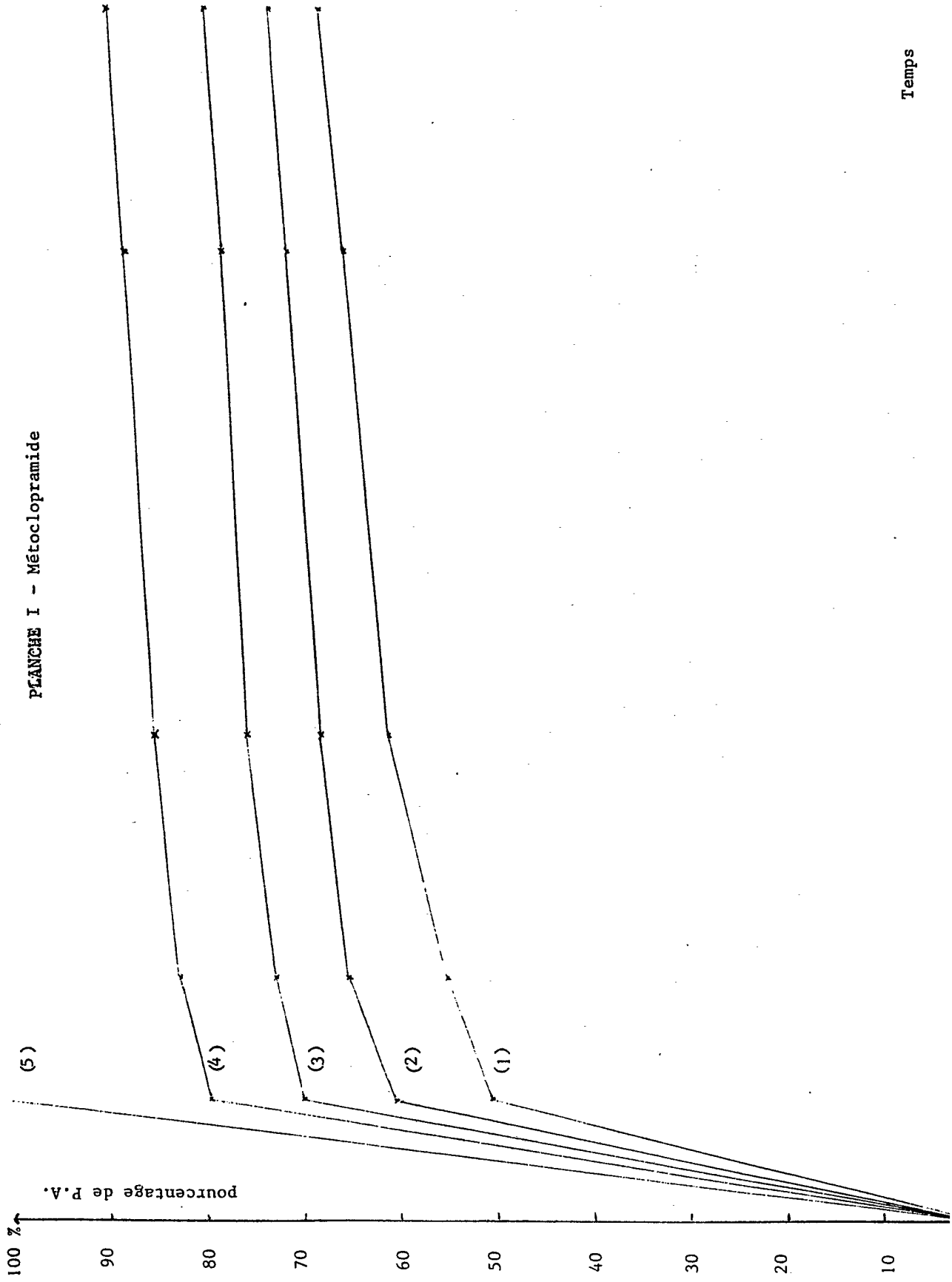
=====

1 - Procédé d'obtention de préparations pharmaceutiques à libération
5 prolongée caractérisé par le fait qu'elles mettent en oeuvre simultanément
deux résines à caractère anionique, l'une sulfonate, l'autre carboxylique.

2 - Procédé d'obtention selon la revendication 1 caractérisé par le fait
qu'il est possible de modifier la cinétique en faisant varier les taux de
10 principe actif fixés sur l'une ou l'autre des résines.

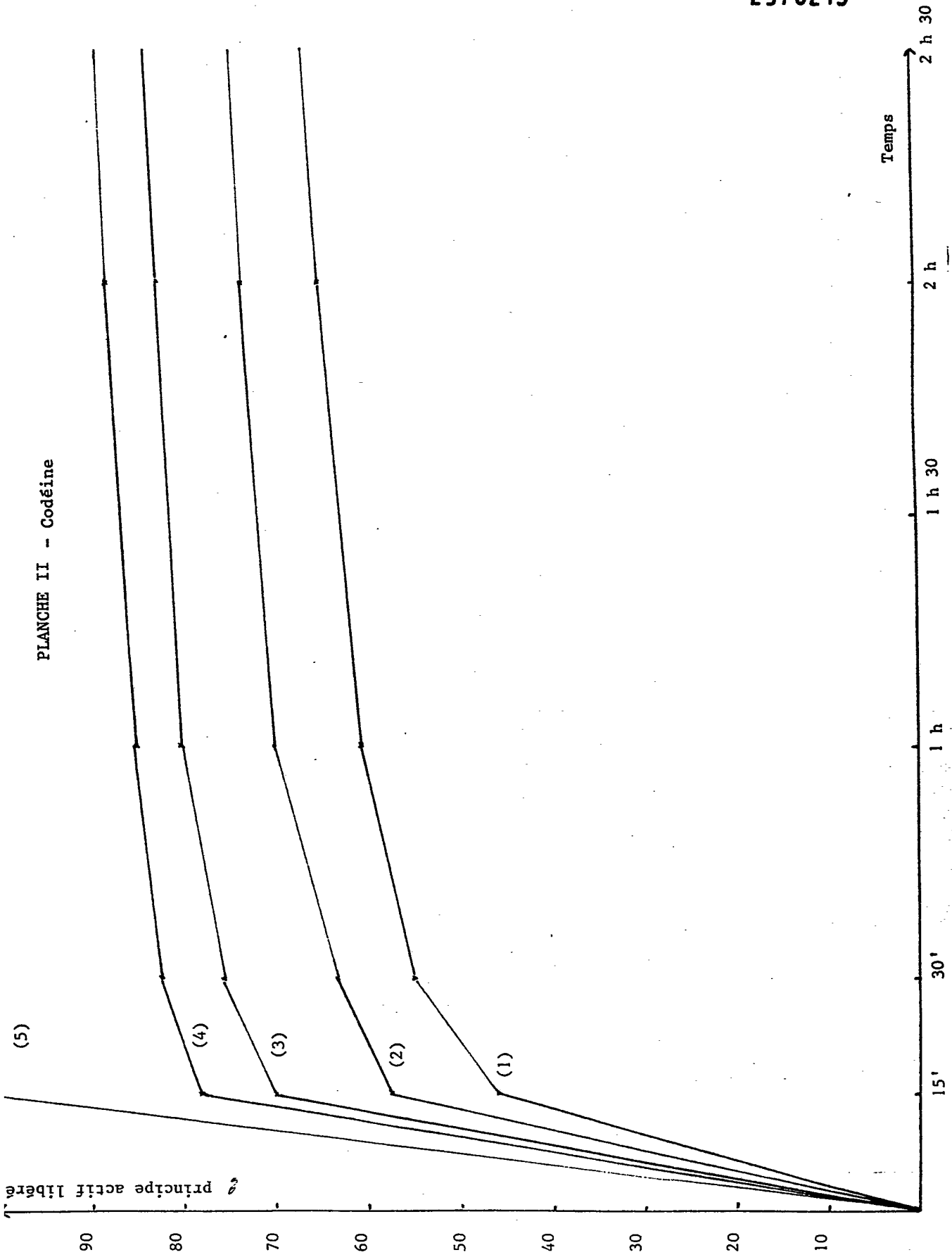
3 - Procédé d'obtention selon les revendications 1 et 2 caractérisé par le
fait qu'en faisant varier la quantité de résine carboxylique il est possible
d'obtenir des formes liquides, semi-liquides, gels, poudres, comprimés,
15 stables dont la cinétique n'est pas influencée par le pH.

PLANCHE I - Métoclopramide



Temps

PLANCHE II - Codéine



Temps

PLANCHE III - Dextrométorphane

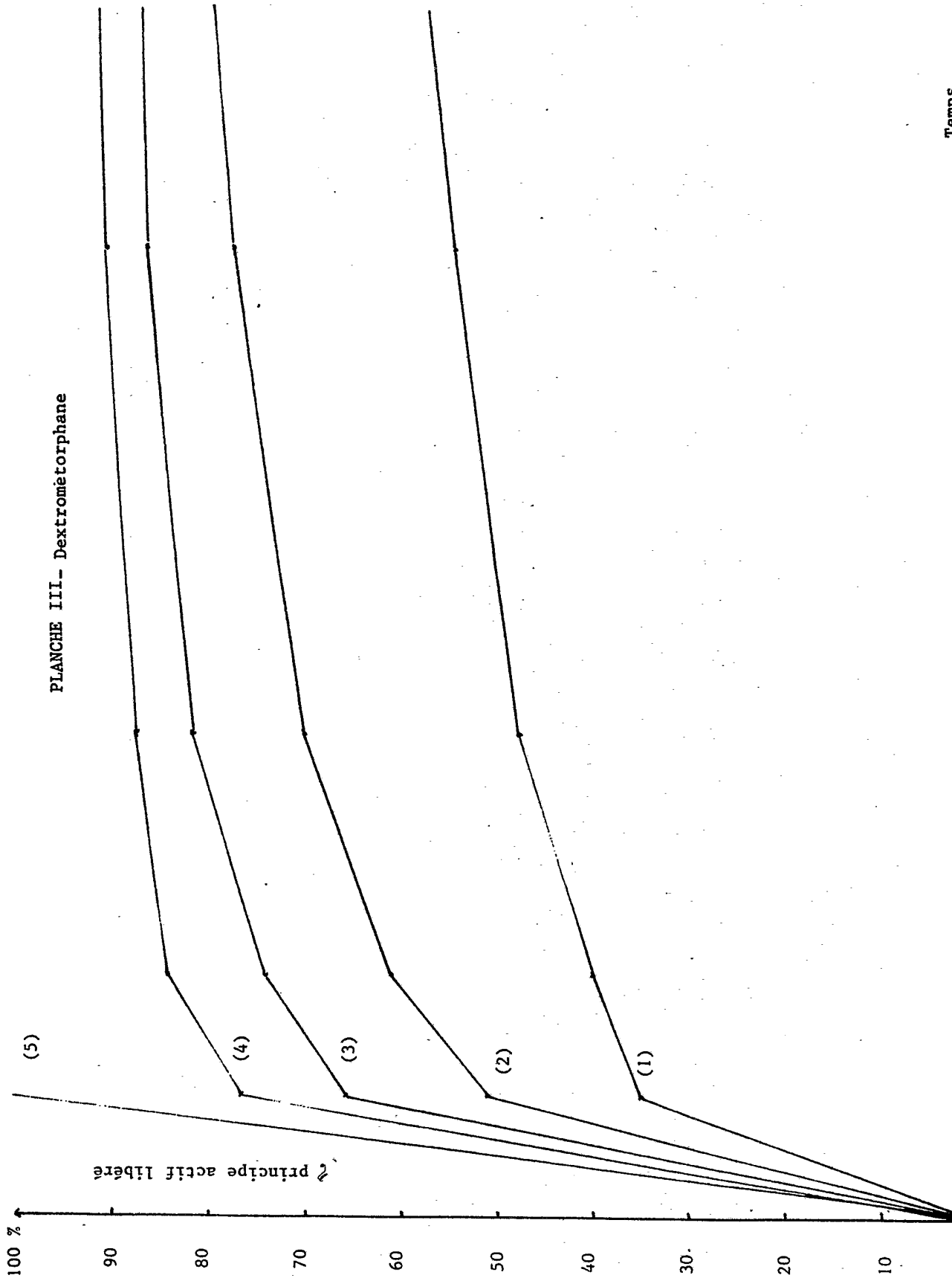


PLANCHE IV - Ethylmorphine

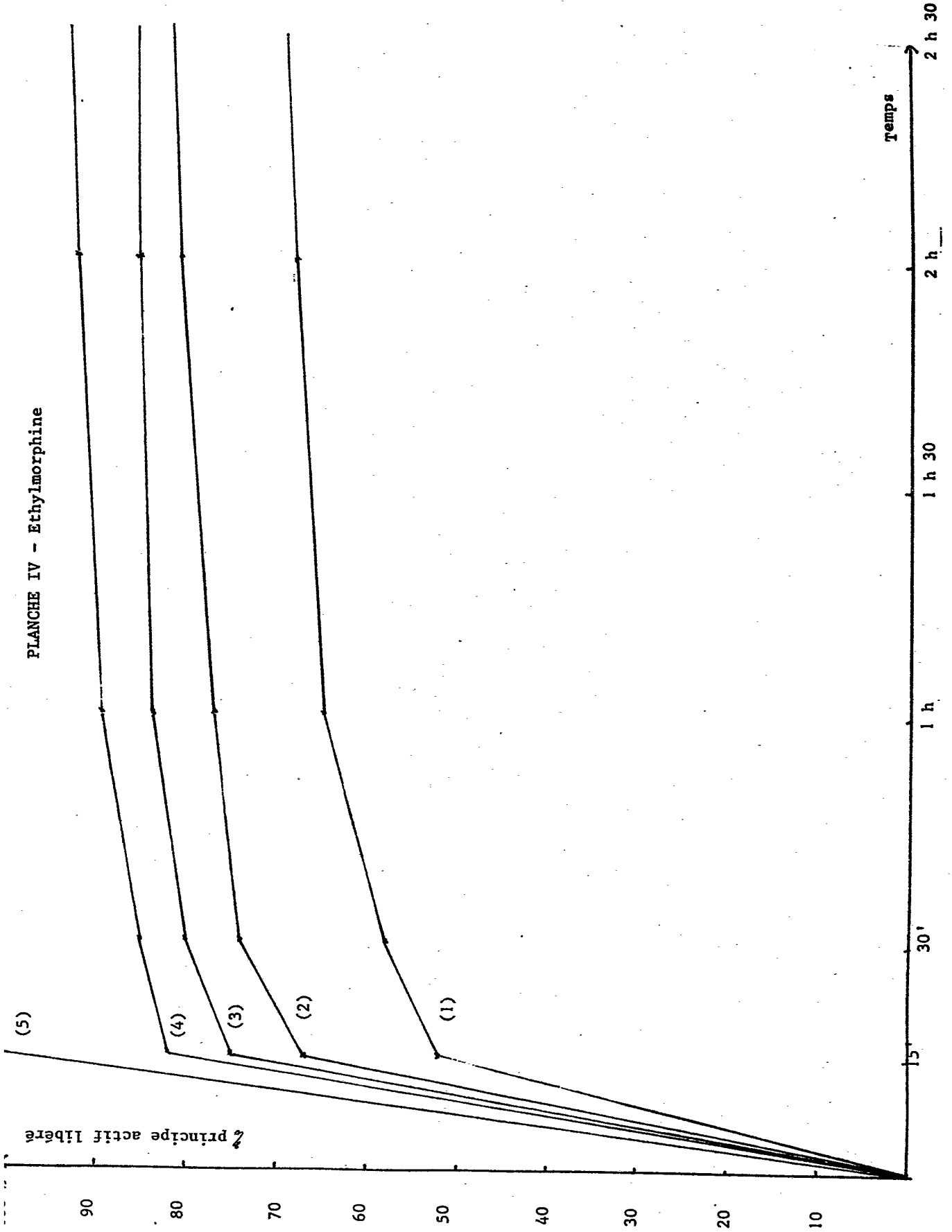
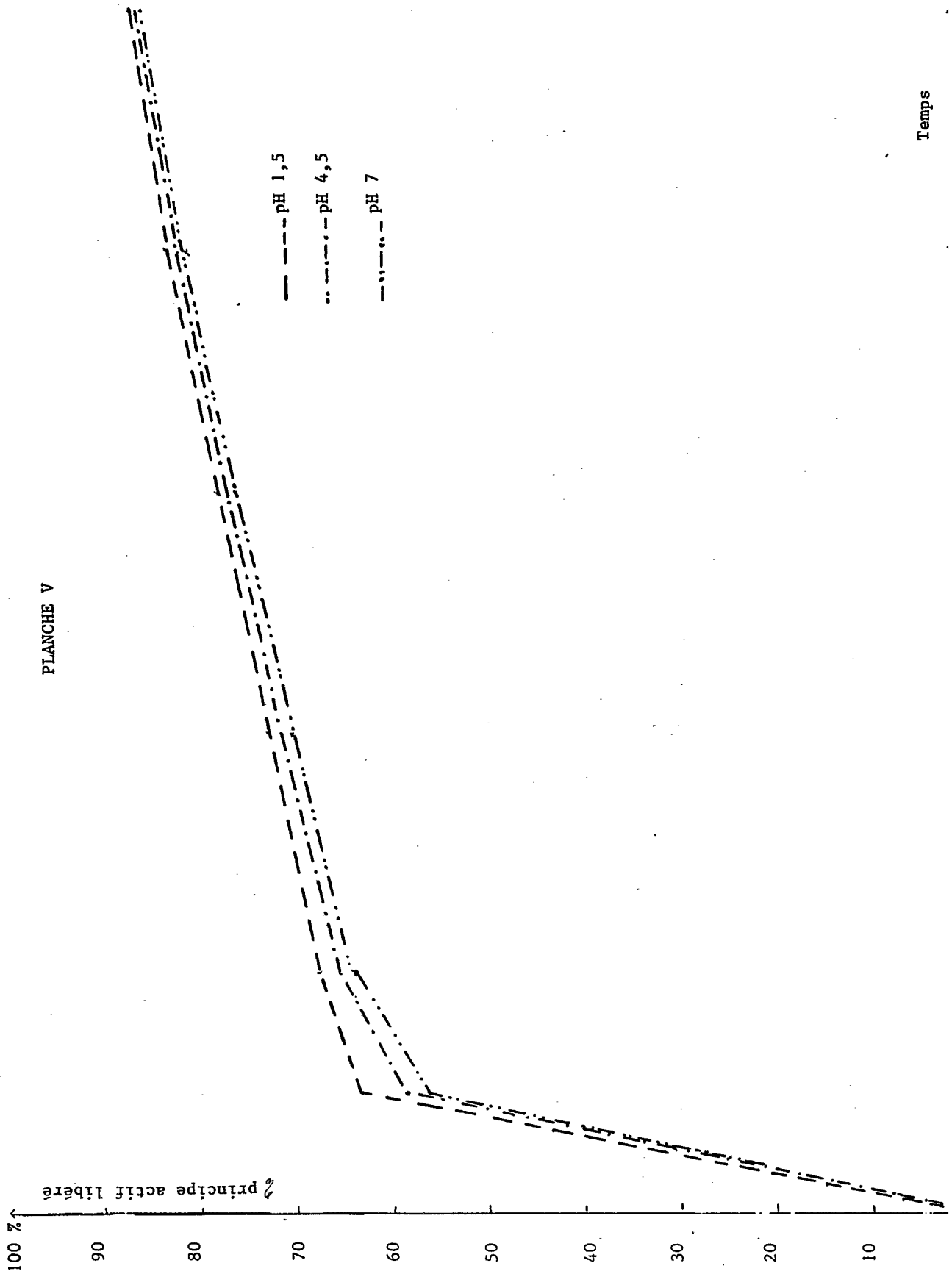


PLANCHE V



Temps