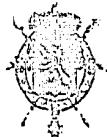


ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 888.697

Classif. Internat.: A61K

Mis en lecture le: 06 -11- 1981

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le protocole-verbal dressé le 6 mai 1981 à 15 h. 45

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : BRISTOL-MYERS COMPANY,
345 Park Avenue, New York, New York 10022 (Etats-Unis
d'Amérique),

repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Comprimé de théophylline à libération
prolongée,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 6 mai 1980,
n° 147.429 et le 1er avril 1981 , n° 249.787 au nom de
S.T. David , D. Brooke et C.E. Gallian dont elle est
l'ayant cause.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 6 novembre 1981

PAR DÉLEGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

BRISTOL-MYERS COMPANY

p o u r

Comprimé de théophylline à libération prolongée.

Demandes de brevets déposées aux Etats-Unis d'Amérique
Nos. 147.429 du 6 mai 1980 et 249.787 du 1er avril 1981 en
faveur de S.T. DAVID, D. BROOKS et C.E. GALLIAN.

Plusieurs produits à base de théophylline à libération prolongée ont été décrits dans la littérature et sont actuellement disponibles dans le commerce. Ils sont de deux types : des capsules en gélatine dure et des comprimés.

5 Les produits du type de capsules en gélatine dure contiennent une agglomération de petits grains arrondis qui sont formés d'une partie centrale comestible, ressemblant à une pastille du type non-pareille, qui est revêtue de couches alternées d'ingrédient actif et d'une substance lipidique insoluble à libération retardée. Des techniques ont été développées pour la production de granules ayant diverses vitesses de libération d'un médicament. On peut obtenir une vitesse composite de libération de durée et d'amplitude désirées en utilisant dans une seule et même capsule diverses proportions

10 de granules ayant des vitesses de libération différentes. Cette technique connue n'est pas en rapport direct avec la présente invention, mais elle présente un intérêt au second plan. Elle est illustrée par les brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 3 080 294 et N° 3 782 993.

20 Des comprimés à libération réglée ont été préparés en comprimant des masses agglomérées de petits grains du type défini ci-dessus ou par une opération de granulation suivie de l'enveloppement des granules individuels avec des revêtements à libération retardée, dont

25 les vitesses de libération sont variables. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 344 029 illustre ce type de produit à libération prolongée. Des comprimés à libération prolongée comprenant une matrice grasse ou une autre matrice insoluble dans laquelle la substance médicamenteuse est enrobée en vue d'une libération lente sont également connus et on en trouve des exemples représentatifs dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 3 402 240, N° 3 062 720 et N° 3 456 049.

30 Des comprimés et capsules de ces types présentent l'inconvénient de nécessiter d'assez grandes quantités de supports ou excipients pour influencer la vitesse de libération. Dans le cas de médicaments administrés à fortes doses et à des intervalles fréquents tels que la théophyl-

line, un comprimé ou une capsule de dimensions plutôt grandes est nécessaire, ou bien on doit utiliser des comprimés ou capsules multiples pour une seule dose.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 279 995 concerne une pastille de géométrie particulière à rebords biconcaves qui reste intact au cours de la dissolution et qui offre pendant toute la période de dissolution une surface spécifique sensiblement uniforme. Bien que ce principe se retrouve dans la présente invention, la forme compliquée qu'il implique en est exclue.

Attendu qu'une forme de réalisation appréciée de la présente invention est un comprimé façonné presque exclusivement formé de théophylline, la Demandante a passé en revue les produits à base de théophylline à libération réglée disponibles dans le commerce et la littérature correspondante, afin de savoir si un comprimé quelconque de théophylline ne contenant pas grand chose en matière de supports ou d'excipients avait déjà été décrit ou était en usage courant. Elle a constaté que des comprimés et capsules de théophylline à libération prolongée actuellement disponibles contenaient 17 à 52 % en poids d'ingrédient actif et se distinguaient donc clairement des produits préférés de la présente invention. Pour autant que l'on sache, rien n'a encore été publié en matière de préparation de comprimés de théophylline par compression sans supports ou excipients.

La présente invention propose un comprimé nouveau de théophylline à libération réglée et un procédé permettant de maintenir des concentrations sanguines en théophylline efficaces du point de vue thérapeutique chez des patients soumis à un traitement à la théophylline par administration orale du comprimé à des intervalles allant jusqu'à 12 heures pendant une période prolongée de traitement. Le comprimé, par sa nature, ne se désintègre pas, si bien que la dissolution n'a lieu qu'à la surface et, dans une forme préférée, il contient plus de 95 % en poids de théophylline.

La théophylline (ou 1,3-diméthylxanthine) joue un rôle bien connu comme bronchodilatateur et exerce d'autres

actions thérapeutiques. Ce médicament est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et il est facilement métabolisé et éliminé du sang. La vitesse de clairance varie considérablement d'un individu à un autre. En conséquence, 5 des patients auxquels on prescrit d'ordinaire une posologie de quatre prises par jour en utilisant des formes posologiques classiques à libération immédiate, peuvent présenter de grandes variations entre les valeurs maximales et les valeurs minimales de concentrations en théophylline 10 dans leur sang, qui se traduisent par des fluctuations des bienfaits thérapeutiques ainsi que par l'apparition d'effets secondaires.

Excepté les effets qu'elle exerce sur le muscle lisse, la théophylline stimule le système nerveux central en produisant de la nervosité et des crises, elle agit sur le rein en produisant la diurèse, elle stimule le muscle cardiaque en favorisant à la fois la vitesse et la force de contraction et elle dilate les vaisseaux sanguins. 15 Ces actions sont généralement considérées comme étant responsables des effets secondaires qui peuvent se manifester par de la céphalée, des vertiges, de la nervosité, des nausées et des vomissements et, pour certains patients, elles militent contre l'utilisation du médicament à moins que la dose ne soit adaptée avec précaution. 20

25 Diverses réactions contraires qui impliquent le système cardiovasculaire et le système nerveux central peuvent apparaître lorsque les concentrations de théophylline dans le serum sanguin dépassent 20 microgrammes par millilitre. Il existe une grande variation individuelle 30 en ce qui concerne la pharmacodynamique de la théophylline. La demi-vie d'élimination du médicament est ordinairement comprise dans la plage de 3 à 13 heures chez des êtres humains normaux. La variation des enzymes hépatiques d'un individu à un autre peut expliquer les variations de la vitesse de clairance de la théophylline. En raison de cette variabilité, il n'existe pas de dose unique qui puisse être recommandée pour la thérapeutique d'entretien de tous les 35 patients, et un contrôle des teneurs en théophylline du serum

est parfois nécessaire pour individualiser la dose avec précision.

On a trouvé que la théophylline sous une forme pulvérulente cristalline pouvait être transformée en comprimés pharmaceutiques sans utiliser de supports ou de substances auxiliaires pharmaceutiques d'emploi classique pour la formation de comprimés. Toutefois, on apprécie l'utilisation d'un lubrifiant en proportion de 0,1 à 0,6 % en poids lorsqu'on conduit un essai continu sur une machine de formation de comprimés. Les comprimés de la présente invention ont pour caractéristique de rester intacts pendant la dissolution et, par conséquent, de se dissoudre en une période assez prolongée plutôt qu'en une période très courte comme c'est le cas des comprimés qui se désintègrent par exposition à un milieu dissolvant. En présentant un tel comprimé sans désintégration selon une configuration dont la surface spécifique varie peu au cours de la dissolution, on obtient un effet de libération soutenue. Une telle configuration est très mince en coupe transversale et comprend des faces opposées sensiblement planes dont la surface est grande par rapport à celle des bords latéraux. On a également trouvé que lorsqu'on administre un tel comprimé, une dose thérapeutique de 100 à 500 mg de théophylline peut être libérée pendant une période de 6 à 12 heures après l'ingestion. Il n'y a pas de déversement ou de libération immédiate de la dose après l'ingestion, comme cela se produit dans le cas d'un comprimé qui se désintègre. La présente invention propose par conséquent un procédé permettant d'entretenir un taux relativement constant de théophylline dans le serum sanguin dans les limites de la plage thérapeutique chez un patient nécessitant un traitement à la théophylline, procédé qui implique l'administration répétée du comprimé en question à des intervalles convenables allant jusqu'à 12 heures. On évite ainsi les extrêmes de concentration minimale et maximale dans le sang caractérisés par l'administration de formes posologiques de théophylline à libération immédiate.

Le comprimé pharmaceutique de la présente invention renferme au moins 95 % en poids de théophylline et jusqu'à 5 % en poids d'ingrédients classiques pour la préparation de comprimés, mais il peut être entièrement formé de théophylline. Dans une forme de réalisation appréciée, le comprimé à libération soutenue de la présente invention contient 95 à 99,8 % en poids de théophylline, le reste consistant en ingrédients classiques pour la formation de comprimés, comprenant au moins un lubrifiant en quantité d'environ 0,1 à environ 0,6 % en poids. Dans une forme avantageuse, le comprimé contient au moins 99 et notamment 99,4 à 99,8 % en poids de théophylline et un lubrifiant pour la formation de comprimés, de préférence le stéarate de magnésium, en une quantité de 0,1 à 0,6 % en poids. La composition que l'on apprécie le plus contient 99,6 % en poids de théophylline et 0,4 % en poids de stéarate de magnésium, sans que d'autres ingrédients soient nécessaires ou désirables. On peut utiliser d'autres lubrifiants tels que l'acide stéarique, mais leur effet sur les caractéristiques de dissolution, comme décrit dans le présent mémoire, doit être évalué de la manière indiquée ci-après.

Les comprimés de la présente invention ont pour caractéristique de ne pas se désintégrer par exposition à un milieu dissolvant tel que l'eau ou les liquides gastro-intestinaux. En fait, ils restent intacts pendant la période de dissolution, et la vitesse de dissolution est directement proportionnelle à la surface spécifique du comprimé à tout moment donné au cours de la période de dissolution. Il en résulte une dissolution relativement constante du médicament lorsqu'on choisit pour le comprimé une forme dont la surface spécifique totale varie peu à mesure que le comprimé se dissout. La surface d'une sphère, par exemple, varie proportionnellement au carré du rayon et, en conséquence, présente la variation maximale de surface parmi toutes les formes de comprimés au cours de la dissolution. Par conséquent, la forme sphérique ou des formes ovoïdes s'approchant de la sphéricité sont indésirables aux fins de la présente invention.

7

La forme la plus simple et que l'on préfère pour le comprimé de l'invention est une forme mince en coupe transversale entre des faces opposées relativement grandes et sensiblement planes et parallèles, de manière que l'aire des faces soit grande, comparativement à celle des bords latéraux. L'épaisseur minimale d'un comprimé, si l'on considère la commodité de la fabrication et la durabilité, la surface spécifique totale et la facilité de déglutition, est égale à environ 2,03 mm. On a déterminé de façon empirique que l'épaisseur maximale d'un tel comprimé était d'environ 3,05 mm pour la délivrance d'une dose de théophylline de 100 à 500 mg à une vitesse permettant de maintenir un taux sanguin de 10 à 20 µg/ml par administration répétée. Un comprimé de 500 mg sous la forme d'un disque ayant une épaisseur de 3,05 mm a un diamètre d'environ 13,5 mm. Des comprimés plus minces ont un diamètre plus grand. C'est en partie la raison pour laquelle un comprimé à 300 mg est préférable, attendu que des largeurs et des longueurs plus petites dictées par des contraintes relatives à l'épaisseur du comprimé sont possibles. Un comprimé à épaisseur supérieure à 3,05 mm peut présenter des variations excessives de sa vitesse de dissolution à mesure que la dissolution progresse. De même, la vitesse de dissolution d'un comprimé plus épais peut être inférieure à la vitesse désirée pour procurer une biodisponibilité à 100 %. Une dimension mince entre des faces sensiblement parallèles et planes conjointement avec une nature sans désintégration caractérise les comprimés de la présente invention. L'épaisseur des comprimés se situe avantageusement entre 2,29 et 2,79 mm.

Bien que la forme de réalisation préférée consiste en un comprimé mince formé presque entièrement de théophylline comme indiqué ci-dessus, il est néanmoins possible de mettre l'invention en oeuvre avec des compositions contenant des proportions un peu plus faibles de théophylline conjointement avec des ingrédients classiques de formation de comprimés. Les ingrédients additionnels sont choisis pour former un comprimé qui reste intact pendant la période de dissolution, et on doit donc éviter les matières

qui provoquent une désintégration du comprimé, telles que l'amidon de maïs ou des résines ou des gommes qui gonflent au contact de l'eau. De même, les ingrédients qui se dissolvent rapidement dans l'eau ou dans les liquides gastro-intestinaux sont indésirables lorsqu'ils sont utilisés en forte proportion, parce qu'une piqûre de la surface du comprimé a lieu par exposition au milieu de dissolution et qu'il en résulte une plus grande vitesse de dissolution. Des excipients qui peuvent être utilisés sont le glucose, le saccharose, le lactose, le mannitol et le chlorure de sodium. On peut aussi utiliser des excipients insolubles en quantités choisies, tels que le phosphate de calcium.

Pour un comprimé qui contient au moins 95 % de théophylline, la dureté de ce comprimé ne semble pas être en rapport avec les caractéristiques de dissolution tant que le comprimé ne se désintègre pas pendant la dissolution. En conséquence, on peut admettre pour les comprimés toute dureté comprise dans la plage d'environ 8 à 22 SCU, qui convient en ce qui concerne les manipulations, la fabrication, l'entreposage et l'ingestion. Lorsqu'on utilise en plus forte proportion des excipients et autres ingrédients pour comprimés tels que ceux qui ont été mentionnés ci-dessus, la dureté peut exercer un effet sur la vitesse de dissolution.

Des ingrédients destinés à être incorporés à un comprimé conformément à la présente invention sont choisis de façon empirique par mesure des caractéristiques de dissolution de lots expérimentaux de comprimés de théophylline contenant les divers ingrédients dans les proportions désirées, puis modification de la composition ingrédient par ingrédient, de proche en proche, jusqu'à ce que les caractéristiques désirées de dissolution aient été obtenues. Cette approche empirique pour le choix des ingrédients des comprimés est décrite de façon plus détaillée dans ce qui suit.

Dans l'analyse finale, on base le choix de la composition des comprimés sur la biodisponibilité de la théophylline qui y est contenue et sur sa concentration dans le plasma sanguin, résultant de l'administration répétée

d'une dose uniforme à des intervalles de 6 à 12 heures, de préférence 12 heures. Les valeurs recherchées sont l'absorption d'au moins 90 % de la théophylline contenue dans un comprimé individuel, moins de 24 heures après l'ingestion, 5 et, par administration répétée à des intervalles de 6 à 12 heures, le maintien d'une concentration de théophylline dans le serum sanguin dans les limites de la plage thérapeutique. Lorsque la théophylline est utilisée comme bronchodilatateur, sa plage thérapeutique admise de 10 concentrations dans le serum sanguin va d'environ 10 à 20 µg/ml. Des doses d'importance convenable dans la plage d'environ 100 à environ 500 mg de théophylline chacune sont utilisées à des fins bronchodilatatives avec des intervalles 15 d'administration d'environ 12 heures qui peuvent être raccourcis, le cas échéant, pour obtenir la concentration désirée dans le serum sanguin.

Une configuration appréciée est celle d'un comprimé de forme rectangulaire à 300 mg de théophylline présentant des encoches de division en deux et en trois qui permettent d'obtenir deux ou trois sous-unités de même taille. Cette configuration est remarquable du fait qu'un même comprimé offre donc des unités posologiques de 100, 150, 200 ou 300 mg de théophylline ou des multiples de ces doses pour faciliter l'établissement de la posologie. Son caractère 25 de libération prolongée n'est pas altéré par l'administration en sous-unités représentant le tiers ou la moitié du comprimé de dimensions normales, et une concentration de théophylline dans le serum sanguin en régime permanent dans la plage thérapeutique de 10 à 20 µg/ml recommandée d'une manière 30 générale peut être obtenue lorsque l'administration est effectuée en quantité convenable au rythme de deux fois par jour (toutes les 12 heures).

La présente invention propose également un procédé pour maintenir une concentration thérapeutiquement efficace de théophylline dans le serum sanguin par l'administration orale répétée du comprimé ci-dessus à un patient dont l'état nécessite un traitement à la théophylline pendant une 35 période prolongée. La concentration thérapeutiquement

efficace nécessaire dans le sérum sanguin est déterminée tout d'abord d'après la méthode correspondant à l'état pathologique particulier qui est traité. A des fins de bronchodilatation, une concentration sanguine thérapeutiquement efficace est généralement considérée comme allant de 10 à 20 µg/ml, mais dans le cas de certains patients, un effet thérapeutique est obtenu dans la plage de 5 à 10 µg de théophylline par ml.

On dispose de méthodes expérimentales pour déterminer la vitesse de clairance de la théophylline et les durées de demi-vie dans le plasma relatives à la théophylline pour des sujets individuels. On dispose également de méthodes de calcul de la quantité que représente l'unité posologique nécessaire pour établir une concentration donnée en théophylline dans le sang du patient d'après la vitesse de clairance et les durées de demi-vie dans le plasma. La demi-vie de la théophylline dans le sérum sanguin varie d'un individu à l'autre comme de nombreuses mesures l'ont montré. Des valeurs représentatives sont reproduites sur le tableau suivant.

Valeurs représentatives de demi-vie de la théophylline dans le sérum

		<u>Demi-vie (heures)</u>	
		<u>Moyenne</u>	<u>Plage</u>
25	Adultes		
	non fumeurs	8,7	6,1-12,8
	fumeurs	5,5	4,0- 7,7
	défaillance cardiaque par congestion	22,9	3,1-82,0
27	Enfants (6-16 ans)	3,7	1,4- 7,9

Un traitement à la théophylline est ordinairement effectué pendant une période prolongée allant de 3 ou 4 jours à plusieurs semaines ou plusieurs mois selon l'état du patient. Dans quelques cas lors du traitement de l'asthme, l'administration débute à l'apparition des symptômes, puis elle est poursuivie pendant 3 ou 4 jours après que les symptômes ont disparu. Dans d'autres, l'administration peut être effectuée sur une base saisonnière pendant une période

qui se chiffre en semaines ou en mois lorsque l'exacerbation des symptômes est courante.

Avec le comprimé de la présente invention, la dose initiale moyenne pour des enfants en dessous de 9 ans 5 est de 100 mg de théophylline toutes les 12 heures, par exemple une portion représentant le tiers d'un comprimé sécable à 300 mg. Pour des enfants de 9 à 12 ans, la dose initiale moyenne, avec le comprimé de théophylline de la présente invention, est de 150 mg de théophylline toutes les 10 12 heures. Pour des adolescents de 12 à 16 ans, la dose moyenne est de 200 mg toutes les 12 heures et pour des adultes, elle est de 300 mg de théophylline toutes les 12 heures. Pour des patients qui sont capables de métaboliser rapidement la théophylline, tels que des enfants de 6 à 15 16 ans ou des fumeurs, l'intervalle posologique peut être réduit, par exemple à 8 heures. La posologie et la quantité optimales peuvent être déterminées ordinairement par l'observation des résultats thérapeutiques obtenus et des effets secondaires éprouvés, ou bien on peut effectuer des 20 dosages de la théophylline dans le serum sanguin.

Le traitement à la théophylline conformément à la présente invention, dans lequel on utilise le comprimé remarquable à libération prolongée offert par la présente invention, se distingue du traitement avec des comprimés classiques de théophylline à libération immédiate de l'art antérieur par le fait que l'intervalle posologique nécessaire pendant une période de traitement prolongée est ordinairement doublé. Cela offre un grand avantage pratique parce que le régime normal, avec des comprimés à libération immédiate, nécessite un traitement toutes les 6 heures qui est peu commode et auquel le patient risque de ne pas se conformer; Les possibilités offertes par la présente invention permettent l'administration à des intervalles de 12 heures, ce qui est non seulement commode, mais aide également le 30 patient dans une mesure importante à se soumettre au traitement.

7

Composition A pour comprimés, 99,6 % de théophylline,
0,4 % de stéarate de magnésium

On prépare des granules en traitant 300 g de théophylline anhydre avec 45 ml d'eau dans un mélangeur, puis
 5 en séchant le mélange dans une étuve à circulation d'air
 forcée à 60°C jusqu'à ce que la teneur en humidité soit
 inférieure à 1 %. La composition granuleuse est ensuite
 subdivisée et mélangée avec 1,2 g de stéarate de magnésium.
 Le mélange résultant convient à la formation de comprimés sur
 10 une machine classique, jusqu'à une dureté des comprimés
 comprise dans la plage d'environ 7 à 9 SCU. Le lot ci-dessus
 donne un millier de comprimés à 300 mg ou six cents comprimés
 à 500 mg.

Composition B pour comprimés, 95,4 % de théophylline,
4 % d'adjuvants de compression, 0,6 % de stéarate de magnésium

On prépare des granules à partir d'un mélange sec
 de 500 g de théophylline anhydre et de 10 g d'hydroxypropyl-
 méthylcellulose (15 mPa.s) avec une solution aqueuse de 10 g
 de povidone (USP) dans 75 ml d'eau environ. La composition
 20 granuleuse est ensuite séchée dans une étuve à circulation
 d'air forcée à 60°C jusqu'à ce que la teneur en eau soit
 inférieure à 1 %. Les granulés séchés sont subdivisés, puis
 mélangés avec 3 g de stéarate de magnésium. Cette composition
 formulée est ensuite comprimée dans une presse classique pour
 25 former des comprimés ayant une dureté de 8 à 22 SCU. Le lot
 donne un millier de comprimés à 500 mg ou un plus grand
 nombre de comprimés à dose plus faible.

Méthode de dissolution in vitro

La méthode d'essai de dissolution II décrite
 30 dans U.S.P. XIX, 4ème supplément, convient à la mesure des
 caractéristiques de dissolution de comprimés produits
 conformément à la présente invention. En bref, la méthode
 implique de placer un comprimé individuel dans 900 ml d'eau à
 37°C dans un récipient de dissolution de 1 litre de capacité
 35 équipée d'un agitateur du type à palette que l'on fait
 fonctionner à 50 tr/min. Des portions aliquotes du milieu de
 dissolution sont prélevées par intervalles, filtrées et
 analysées par spectrophotométrie en vue du dosage de la
 théophylline dissoute, à une longueur d'onde de 268 nm, et

une courbe-étalon de référence est tracée par mesure de l'absorption de solutions de théophylline pure à diverses concentrations mesurées de la même façon que pour la solution d'essai.

5 **Biodisponibilité**

Une étude clinique croisée libre, à une seule dose, portant sur 12 volontaires normaux a été utilisée pour déterminer la biodisponibilité de divers comprimés préparés conformément à la présente invention. Un produit du commerce à base de théophylline à libération immédiate a servi de référence. Douze volontaires hommes non fumeurs ont été choisis en utilisant les critères suivants comme motifs d'exclusion de l'étude.

- 15 a. Anomalies concernant l'hématologie, l'analyse d'urine ou les composants chimiques du sang avant le traitement.
- b. Pression sanguine systolique supérieure à 20 kPa et/ou pression sanguine diastolique supérieure à 13,3 kPa.
- 20 c. Antécédents physiques ou mentaux graves.
- d. Evidence de troubles gastro-intestinaux (c'est-à-dire d'ulcère simple de l'estomac ou ulcère duodénal, colite, diarrhée récurrente).
- e. Antécédents d'hépatite ou de troubles de la fonction hépatique.
- f. Diabète sucré.
- g. Troubles thyroïdiens
- h. Antécédents d'attaques apoplectiques.
- 30 i. Ingestion de tout médicament 7 jours avant la période d'essai et/ou d'un médicament contenant de la xanthine 15 jours avant la période d'essai.
- j. Ingestion d'aliments contenant la xanthine (café, thé, chocolat, boissons à base de cola) pendant les 24 heures précédant le jour de l'essai.

On a fait jeûner les patients depuis le moment du coucher précédent le jour de l'essai jusqu'à ce que l'échantillon de sang à la quatrième heure ait été prélevé. Un repas léger sans café, thé, chocolat, boissons au cola, 5 beurre ou crème a été absorbé après l'échantillon de la quatrième heure et à nouveau entre les prélèvements d'échantillon à la dizième et la douzième heure. Les participants se sont présentés au laboratoire d'essai avant 18 heures la veille du jour d'essai pour y résider pendant 10 les 32 heures suivantes.

Une dose unique de l'un des comprimés d'essai a été administrée au patient avec 100 ml d'eau à 8 heures du matin, le jour de l'essai. On a utilisé pour chaque patient une période d'essai croisé avec le témoin contenant de la 15 théophylline à libération immédiate. Les périodes d'essai ont été séparées par des périodes d'une semaine. Des échantillons de sang de volume suffisant pour délivrer 5 ml de plasma ont été prélevés immédiatement avant l'administration du médicament et 0,25, 0,50, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16 20 et 24 heures après. La théophylline a été dosée dans les plasmas par la méthode chromatographique en phase liquide sous haute pression de Weddele et Mason, J. Pharm. Sci., 1976, 65:865. On a tracé une courbe de concentration de la théophylline dans le plasma en fonction du temps. Les aires 25 situées au-dessous des courbes extrapolées à l'infini ont été déterminées par une méthode mathématique normalisée et ont été utilisées pour calculer le pourcentage de biodisponibilité par comparaison de l'aire sous la courbe pour un comprimé d'essai avec l'aire correspondant au témoin de 30 référence à libération immédiate.

La dissolution in vitro et les biodisponibilités ont été déterminées conformément aux méthodes ci-dessus pour quatre comprimés de forme circulaire et un comprimé de forme rectangulaire ayant les compositions indiquées sur le tableau suivant, qui reproduit les résultats obtenus. Les résultats de dissolution pour un second comprimé rectangulaire similaire sont également indiqués sur le tableau.

7

Dissolution in vitro et biodisponibilité

N° du composé	Compo- sition	Quantité de théophyl- line	Epaisseur du comprimé (mm)	Diamètre du comprimé (mm)	Dissolution			Biodisponibilité (% en 24 heures)
					0,5	1,0	2,0	
051	A	500 mg	3,81	1,19	15	28	50	-
181	A	300 mg	2,62	1,11	-	32	55	93
191	A	300 mg	2,21	1,19	-	33	57	94
201	A	300 mg	2,54	*	30	45	73	95
202	A	300 mg	2,54	+	24	43	74	94
111	B	500 mg	3,81	1,19	25	45	75	-
								86

- 2 Forme rectangulaire, longueur 16,75 mm, largeur 5,84 mm ;
 encoches bissectrices sur les bords latéraux ;
 encoches triseptrices sur les faces opposées.
- + Forme rectangulaire, longueur 16,26 mm, largeur 6,35 mm ;
 encoche bissectrice sur une face plane et
 encoches triseptrices sur la face plane opposée.

Le comprimé N° Q51 ayant une épaisseur de 3,81 mm, mais par ailleurs conforme à la présente invention, a montré une biodisponibilité de 76 % de celle d'un comprimé classique à libération immédiate. La modification de la composition de ce comprimé par l'inclusion d'une petite quantité d'hydroxypropylméthylcellulose comme agent de désintégration du comprimé et de povidone comme agent de granulation, comme représenté par le comprimé 111, a eu pour résultat une biodisponibilité de 86 %. Chacun des comprimés 181, 191 et 201 avait la même composition, mais des formes et des épaisseurs différentes, comme indiqué sur le tableau. Chacun a montré une biodisponibilité supérieure à 90 %. Ces comprimés et le comprimé 202 constituent des formes préférées de réalisation de la présente invention.

Il importe de remarquer le fait surprenant que le composé N° 201, comprimé rectangulaire présentant des encoches bissectrices opposées sur les bords latéraux et des encoches triseptrices opposées sur les faces planes, possède sensiblement la même vitesse de dissolution in vitro que celle qui est indiquée sur le tableau ci-dessus indépendamment de ce que l'on utilise pour la mesure le comprimé intact ou le comprimé divisé en deux ou le comprimé divisé en trois. Bien que le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 215 104 ait fait connaître des comprimés rectangulaires présentant des encoches sur des faces différentes permettant la division éventuelle en deux ou trois parties par rupture à la main, rien ne suggère dans ce brevet qu'une telle conception puisse convenir à la réalisation d'un comprimé à libération réglée. Pourtant, dans les limites étroites des exigences de la présente invention, la division en trois ou en deux d'un comprimé de théophylline contenant 100 à 500 mg de cette substance, ayant des surfaces sensiblement planes et une épaisseur de 2,03 à 3,05 mm, n'exerce aucun effet pratique sur la vitesse de dissolution.

Sélection des ingrédients des comprimés

On prépare des comprimés de la manière décrite pour la composition A, mais contenant des quantités variables de stéarate de magnésium et 250 mg de théophylline anhydre.

Les comprimés ont la forme de disques de 10,32 mm de diamètre et 2,54 mm d'épaisseur. Les valeurs de dissolution in vitro pour chacun des comprimés ont été déterminées de la manière décrite ci-dessus et les résultats obtenus sont reproduits sur le tableau suivant.

Effet du stéarate de magnésium sur la dissolution

	Stéarate de magnésium (% en poids)	Pourcentage dissous					
		0,5 heure	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures	5 heures
10	Néant	28,4	51,5	82,2	93,7	95,3	-
	0,3	22,2	41,1	70,1	86,1	93,8	94,5
15	0,4	20,0	36,4	62,3	80,1	89,9	95,7
	0,5	20,0	34,4	58,9	75,2	84,7	91,4
	0,8	14,7	25,0	41,6	54,3	64,4	71,8
							78,9

Il est évident que le fait d'accroître la proportion de stéarate de magnésium retarde la vitesse de dissolution du comprimé. Bien que les vitesses de dissolution obtenues pour les comprimés ci-dessus, excepté celui qui renferme 0,8 % en poids de stéarate de magnésium, soient acceptables, on a choisi la plage la meilleure de 0,3 à 0,5 % de stéarate de magnésium et notamment la proportion de 0,4 %.

La méthode ci-dessus pour l'évaluation de l'effet du stéarate de magnésium sur les caractéristiques de dissolution du comprimé résultant peut être appliquée au choix d'autres ingrédients des comprimés dont on peut désirer l'incorporation dans un comprimé préparé conformément à l'invention. On choisit des ingrédients qui donnent un comprimé se conformant aux critères de dissolution suivants (pourcentage dissous) en utilisant le test décrit ci-dessus : 0,5 heure, jusqu'à 35 % ; 1,0 heure, 30-54 % ; 2 heures, 55-89 % ; et 4 heures, 83-100 %. Les critères de dissolution que l'on préfère sont les suivants : 0,5 heure, jusqu'à 40 % ; 1,0 heure, 35-60 % ; 2 heures, au moins 60 % ; et 4 heures, au moins 85 %.

On a trouvé qu'un lot de comprimés préparé comme décrit ci-dessus sous le titre composition A pour comprimés,

théophylline 99,6 %, stéarate de magnésium 0,4 %, avait une vitesse de dissolution légèrement plus faible (79,9 %) pour l'intervalle de 4 heures, par rapport à la valeur désirée, pour l'intervalle de 4 heures, indiquée ci-dessus, à savoir 5 83-100 %. Plusieurs de ces comprimés ont été divisés dans un broyeur convenable. Deux portions des comprimés broyés en poudre ont ensuite été diluées avec de la théophylline non additionnée de stéarate de magnésium comme lubrifiant dans la proportion d'une partie en poids de comprimés broyés en poudre 10 pour 1 ou 2 parties en poids de théophylline non lubrifiée. Par compression de la manière décrite ci-dessus, ces mélanges ont donné des comprimés rectangulaires contenant, respectivement, 0,2 et 0,13 % en poids de stéarate de magnésium. On a également transformé en comprimés une portion des comprimés 15 broyés sans addition de théophylline. Les propriétés de dissolution de ces trois lots de comprimés ont ensuite été déterminées conformément à la méthode décrite ci-dessus ; on a obtenu les résultats suivants.

20 Dissolution de comprimés à 300 mg de théophylline à libération réglée, contenant de faibles proportions de stéarate de magnésium

		Dissolution, pourcentage dissous (moyenne de 6 comprimés)				
		0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
25	Comprimés d'origine ¹	20,9	35,6	56,4	-	79,9
	Comprimés broyés et recomprimés ¹	19,0	30,4	46,9	-	68,7
30	Comprimés broyés, dilués à 1:1 et recomprimés ²	23,4	39,8	63,1	-	91,5
	Comprimés broyés, dilués à 1:2 et recomprimés ³	28,9	50,7	78,6	96,1	102,5
35	1) 0,4 % de stéarate de magnésium 2) 0,2 % de stéarate de magnésium 3) 0,13 % de stéarate de magnésium					

Les résultats montrent que la régénération de comprimés broyés non dilués a retardé la vitesse de dissolution. Une dilution des comprimés broyés au moyen de

78

théophylline non lubrifiée, suivie d'une recompression, a élevé la vitesse de dissolution. Les comprimés broyés, dilués et recomprimés contenant 0,13 et 0,2 % en poids de stéarate de magnésium entrent bien dans les limites désirées de dissolution définies ci-dessus.

Etude de biodisponibilité, dans le cas de doses multiples

Des comprimés à libération réglée de la présente invention (produit désigné par la lettre B pour cette étude) ayant la composition et la forme du composé N° 202 auquel il est fait allusion dans le premier des tableaux précédents, ont été soumis à une étude comparative de biodisponibilité vis-à-vis d'un comprimé de théophylline du commerce à libération immédiate (appelé produit A dans cette étude), dans le cas de l'administration de doses multiples. L'étude portant sur des doses multiples a été effectuée d'après une méthode croisée statistique libre à deux périodes, dans laquelle on a utilisé dix-huit volontaires normaux. Chaque volontaire a été soumis à un examen médical, à une recherche des antécédents, à une étude chimique complète du sang (y compris le comptage différentiel des leucocytes et l'analyse médicale standard-12) et une analyse d'urine. Les volontaires qui étaient conformes aux critères suivants ont seuls été admis dans cette étude.

- a. Hommes non fumeurs âgés de 21 à 40 ans.
- 25 b. Santé excellente sur la base des antécédents, de l'examen physique et des tests décrits ci-dessus.
- c. Aucun antécédent d'absorption abusive de drogue ou d'alcool.
- 30 d. Clairance de la théophylline dans le plasma supérieure ou égale à 2,7 l/h et demi-vie dans le plasma inférieure ou égale à 9 heures, comme déterminé dans la phase préliminaire à la dose d'essai dans l'étude décrite ci-dessous.
- 35 e. Poids compris entre 63,5 et 90,7 kg dans les limites de \pm 10 % du poids normal par rapport à la hauteur.

f. Aucun médicament contenant de la théophylline n'a été absorbé 15 jours avant l'étude et aucun autre médicament d'aucune sorte n'a été absorbé 7 jours avant l'étude.

5 La posologie a été individualisée pour chaque sujet dans une phase préliminaire à la dose d'essai dans laquelle la vitesse de clairance et la demi-vie de la théophylline dans le plasma sanguin après l'administration d'une dose unique ont été déterminées. Une dose orale unique
10 de 400 mg du produit A a été absorbée à environ 8 heures du matin après un jeûne de 12 heures. Le médicament a été avalé avec 100 ml d'eau et aucune absorption de chocolat, de thé, de café, de coca-cola ou d'autres aliments ou boissons contenant de la caféine n'a été autorisée pendant 24 heures
15 avant ou 24 heures après l'absorption de la dose d'essai. Les patients ont jeûné pendant 2 heures après l'absorption de la dose d'essai et des échantillons de sang de 5 ml ont été prélevés juste avant l'ingestion de la dose d'essai et 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12 et 24 heures après l'absorption de
20 cette dose. Les taux de théophylline dans le plasma ont été mesurés sur chacun de ces échantillons et les résultats obtenus ont été utilisés pour déterminer les vitesses de clairance et les durées de demi-vie dans le plasma. La dose d'essai appropriée à chaque patient pour établir une
25 concentration plasmatique moyenne en régime permanent de 13 µg/ml et une concentration plasmatique maximale de 15 µg/ml a ensuite été calculée. Le tableau suivant donne des informations cliniques pour chacun des dix-huit participants, y compris la posologie déterminée dans la phase
30 de l'étude impliquant des doses multiples et une indication sur l'observation de réactions contraires sous l'effet du médicament.

7

Information clinique portant sur dix-huit participants

N°	Age	Hauteur	Poids séquence * (kg)	Traitemen tA 4 fois par jour	Traitemen tB ? fois par jour	Dose	Effets secondaires du médicament	
							Traitemen tA Traitement B	Traitemen tB
1	22	193	90,0	AB	AB	250	500	Néant
2	22	178	75,0	BA	BA	100	600	Nausées, maux de tête
3	22	183	68,2	AB	AB	250	500	Maux de tête Néant
4	22	185	77,3	BA	BA	250	500	Maux de tête Néant
5	23	183	72,7	BA	BA	300	600	Maux de tête Néant
6	23	180	77,3	AB	AB	300	600	Néant Néant
7	25	185	80,0	BA	BA	250	500	Néant Néant
8	23	175	68,5	B, interrompu	-	600	-	Nausées, maux de tête
9	22	180	79,5	BA	BA	300	600	Néant Nausées, maux de tête
10	22	170	68,2	AB	AB	200	400	Néant Néant
11	22	180	79,5	AB	AB	300	600	Maux de tête Néant
12	25	183	80,5	AB	AB	200	400	Néant Néant
13	25	183	72,7	AB	AB	250	500	Nausées, maux Néant de tête
14	23	180	77,7	BA	BA	300	600	Néant Néant
15	22	178	72,7	BA	BA	300	600	Néant Néant
16	22	168	68,2	BA	BA	250	500	Néant Néant
17	22	175	65,9	A, inter- rompu	A, inter- rompu	250	-	Nausées, maux - de tête
18	24	188	84,1	AB	AB	200	400	Néant Néant

* Traitement A : comprimé du commerce à libération immédiate
Traitement B : comprimé N° 202

Les patients ont ensuite été affectés à l'un de deux groupes d'importance égale selon une méthode de répartition statistique. Le produit A a été administré aux patients d'un groupe suivant un programme d'administration, du premier au quatrième jour, impliquant l'absorption du médicament par voie orale à 8 heures, 14 heures, 20 heures et 2 heures, et à 8 heures le cinquième jour. Les patients qui ont reçu le produit B ont absorbé leur médicament par voie orale à 8 heures et à 20 heures du premier au quatrième jour et à 8 heures le cinquième jour seulement. Aucun médicament n'a été administré les sixième et septième jours, qui ont servi à l'élimination du premier médicament absorbé, puis chaque participant est passé à l'autre produit d'essai qui a été administré conformément au programme ci-dessus toutes les 6 heures ou toutes les 12 heures, selon le cas. Toutes les doses de médicament ont été absorbées avec 100 ml d'eau. Des échantillons de sang ont été recueillis comme indiqué sur le tableau ci-après. Dans chaque cas, les échantillons ont été prélevés à 8 heures, à 14 heures et à 20 heures, avant l'absorption du médicament.

Programme de prélèvement des échantillons de sang

<u>Produit</u>	<u>Jour</u>	<u>Période de la journée</u>	
		<u>matin</u>	<u>soir</u>
A	3	8, 2	8
	4	8, 9, 10, 11, 12	2, 8
	5	8, 9, 10, 11, 12	2, 4, 6, 8
	6	8, 12	
B	3	8	8
	4	8, 9, 10, 11, 12	2, 4, 6, 8
	5	8, 9, 10, 11, 12	2, 4, 6, 8
	6	8, 10, 12	2, 4, 6, 8

Les concentrations de théophylline dans le plasma ont déterminées par titrage et les résultats, indiqués sur le tableau suivant, ont été calculés.

Biodisponibilité de la théophylline, en doses multiples, de comprimés à libération prolongée
(produit B) et libération immédiate (produit A) en régime constant

Produit	Nombre de patients	Dose quotidienne totale (mg)	Intervalle d'administration (h)	AUC*	Biodisponibilité (%)	C _{p,ss} * (µg/ml)	C _{max} * (µg/ml)	C _{min} * (µg/ml)	C _{max} -C _{min} * (µg/ml)	T _{max} * (min)	
B	16	1050	12	151	98	12,55	15,8	8,77	7,07	235,0	
					± 26		± 2,6	± 1,82	± 1,97		± 68,8
A	16	1050	6	156	100	13,04	15,9	10,3	5,61	95,4	
					± 30		± 3,2	± 2,2	± 2,2		± 39,1

* AUC - aire au-dessous de la courbe de concentration dans le plasma
 CP_{ss} - concentration plasmatique moyenne en régime constant
 C_{max} - concentration plasmatique maximale moyenne
 C_{min} - concentration plasmatique minimale moyenne
 C_{max}-C_{min} - fluctuation de concentration plasmatique moyenne
 T_{max} - temps moyen d'établissement de la concentration maximale

On n'a utilisé que les informations de 16 des
5 18 patients, attendu que deux d'entre eux, l'un ayant reçu le
produit A et l'autre le produit B, ont dû interrompre les
tests à cause de maux de tête ou de nausées.

L'administration du comprimé à libération
prolongée de la présente invention (produit B) toutes les
10 12 heures a eu pour résultat approximativement les mêmes
concentrations plasmatiques moyennes en régime constant et
maximales en théophylline que l'administration de la
préparation du commerce à libération immédiate (produit A) à
intervalle de 6 heures. Une plus grande différence entre les
15 concentrations plasmatiques maximales et minimales a été
observée avec le produit B, mais cette différence n'a pas
semblé assez grande pour affecter le comportement clinique.
Les aires au-dessous des courbes de variations de la
concentration plasmatique en fonction du temps et les
20 concentrations maximales en théophylline observées dans le
plasma sanguin pour chaque traitement n'ont pas présenté de
différence statistique. Les résultats de cette étude
démontrent clairement que lorsque le produit B de la présente
invention est administré à des intervalles de 12 heures, il
25 donne des concentrations plasmatiques en théophylline
comparables à celles que l'on obtient avec le produit A,
préparation du commerce à libération immédiate, lorsque cette
préparation est administrée à intervalles de 6 heures. Les
concentrations plasmatiques en théophylline obtenues se
30 situent dans la plage thérapeutique généralement recommandée
de 10 à 20 ug/ml. Pour mieux illustrer ce dernier point, les
valeurs moyennes de concentration plasmatique en
théophylline obtenues aux divers intervalles de temps après
la dose matinale des quatrième et cinquième jours (conditions
35 de régime constant) avec le comprimé à libération prolongée
de l'invention (produit B) ont été représentées sur le
tableau suivant.

Concentration moyenne en théophylline dans le plasma
($\mu\text{g/ml}$)

	Nombre d'heures après la dose de 8 heures du matin	4ème jour	5ème jour
5	0	10,8	10,0
	1	11,8	11,5
	2	13,4	12,9
10	3	14,8	14,6
	4	15,6	15,0
	6	14,8	13,9
	8	13,2	11,9
	10	11,2	10,2
15	12	9,5	8,6

Les valeurs élevées au temps 0 (avant la dose administrée à 8 heures du matin) semblent refléter une variation diurne dans l'élimination de la théophylline par l'organisme.

7

REVENDICATIONS

1. Comprimé pharmaceutique destiné à la libération prolongée d'une dose thérapeutique de théophylline pendant un intervalle allant jusqu'à 12 heures après l'ingestion, caractérisé en ce qu'il est formé de 95 à 99,8 % en poids de théophylline, le reste consistant en ingrédients pharmaceutiques classiques pour comprimés choisis de manière à former un comprimé qui reste intact au cours de la période de dissolution, ce comprimé présentant deux faces opposées sensiblement planes jointes par des bords latéraux et ayant une épaisseur de 2,03 à 3,05 mm.

2. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisé en ce que lorsqu'il est administré à un être humain adulte à des intervalles consécutifs de 12 heures, il offre une concentration continue dans le serum sanguin de 10 à 20 µg/ml de théophylline pendant lesdits intervalles.

3. Comprimé pharmaceutique pour entretenir une concentration sanguine thérapeutiquement efficace de théophylline pendant un intervalle allant jusqu'à 12 heures après l'ingestion, caractérisé en ce qu'il est formé d'au moins 95 % en poids de théophylline en quantité thérapeutiquement efficace, le reste consistant en ingrédients pharmaceutiques classiques pour comprimés, choisis de manière à produire un comprimé dont au moins 83 % en poids se dissolvent au contact de l'eau pendant une période d'environ 4 heures sans désintégration du comprimé, ce dernier présentant deux faces sensiblement planes opposées jointes par des bords latéraux et ayant une épaisseur de 2,03 à 3,05 mm.

4. Comprimé pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il contient 100 à 500 mg de théophylline.

5. Comprimé pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il a une épaisseur de 2,29 à 2,79 mm.

6. Comprimé pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il contient 0,2 à 0,6 % en poids, de préférence 0,3 à 0,5 % en

16

poids de stéarate de magnésium comme lubrifiant pour la formation de comprimés.

7. Comprimé pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est essentiellement formé de 99,6 % en poids de théophylline et de 0,4 % en poids de stéarate de magnésium.

8. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'il contient 300 mg de théophylline.

9. Comprimé pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1, 3 et 8, caractérisé en ce qu'il présente une entaille bissectrice sur l'une de ses faces planes et deux entailles triseptrices sur la face plane opposée.

10. Comprimé pharmaceutique suivant la revendication 9, caractérisé en ce que les bords latéraux délimitent un rectangle.

Bruxelles, le 6 mai 1981
P.Pon de BRISTOL-MYERS COMPANY
OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER.

