



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/03/01
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2000/09/08
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2001/08/28
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 00/00504
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: WO 00/51563
 (30) Priorité/Priority: 1999/03/04 (99/02680) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ A61K 9/00, A61K 31/445, A61K 47/44,
A61K 47/10, A61K 31/40, A61P 25/18, A61K 47/12,
A61K 9/107

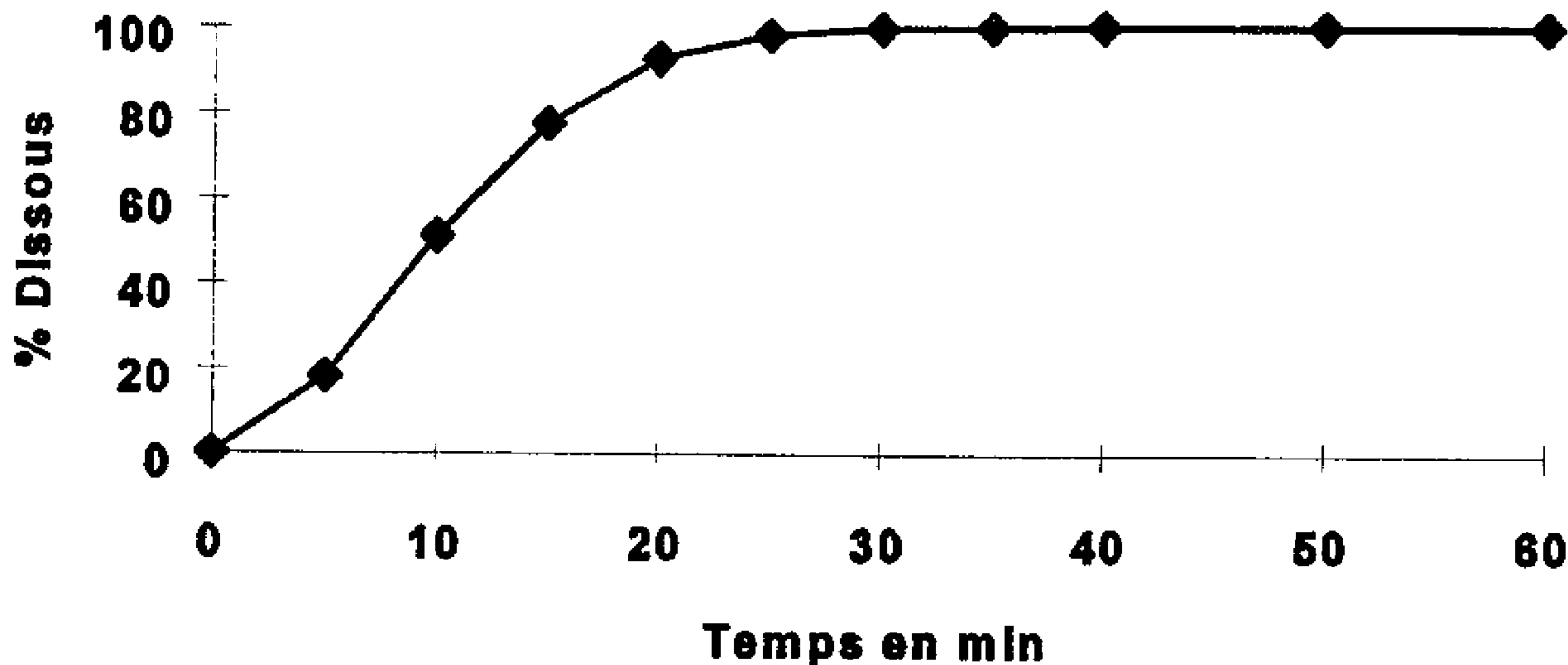
(71) Demandeur/Applicant:
SANOFI-SYNTHELABO, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
LEWIS, GARETH, FR;
JAUME, CECILE, FR;
GILLET, GERARD, FR;
DUFOUR, ALAIN, FR;
CHARLIER, ANNE, FR;
ANDRE, FREDERIC, FR

(74) Agent: KIRBY EADES GALE BAKER

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR L'ADMINISTRATION ORALE COMPRENANT UN
BENZAMIDE ET AU MOINS UN PROMOTEUR D'ABSORPTION

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR ORAL ADMINISTRATION COMPRISING A BENZAMIDE AND AT
LEAST AN ABSORPTION PROMOTER



(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant un principe actif de la famille des benzamides ainsi qu'au moins un promoteur d'absorption, pouvant être un inhibiteur de la P-glycoprotéine.



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 9/00, 9/107, 47/10, 47/12, 47/44, 31/40, 31/445, A61P 25/18</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 00/51563 (43) Date de publication internationale: 8 septembre 2000 (08.09.00)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00504 (22) Date de dépôt international: 1er mars 2000 (01.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/02680 4 mars 1999 (04.03.99) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ANDRE, Frédéric [FR/FR]; 14, bis rue du Clos de Massy, F-92160 Antony (FR). CHARLIER, Anne [FR/FR]; 5, avenue du Général Détrie, F-75007 Paris (FR). DUFOUR, Alain [FR/FR]; 4, rue Mollien, F-92100 Boulogne Billancourt (FR). GILLET, Gérard [FR/FR]; 49, rue Eugène Oudiné, F-75013 Paris (FR). JAUME, Cécile [FR/FR]; 4090, route de Gardanne, Quartier Turin, F-13080 Luynes (FR). LEWIS, Gareth [GB/FR]; 39, avenue de Paris, F-91410 Dourdan (FR). (74) Mandataires: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth etc.; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR ORAL ADMINISTRATION COMPRISING A BENZAMIDE AND AT LEAST AN ABSORPTION PROMOTER

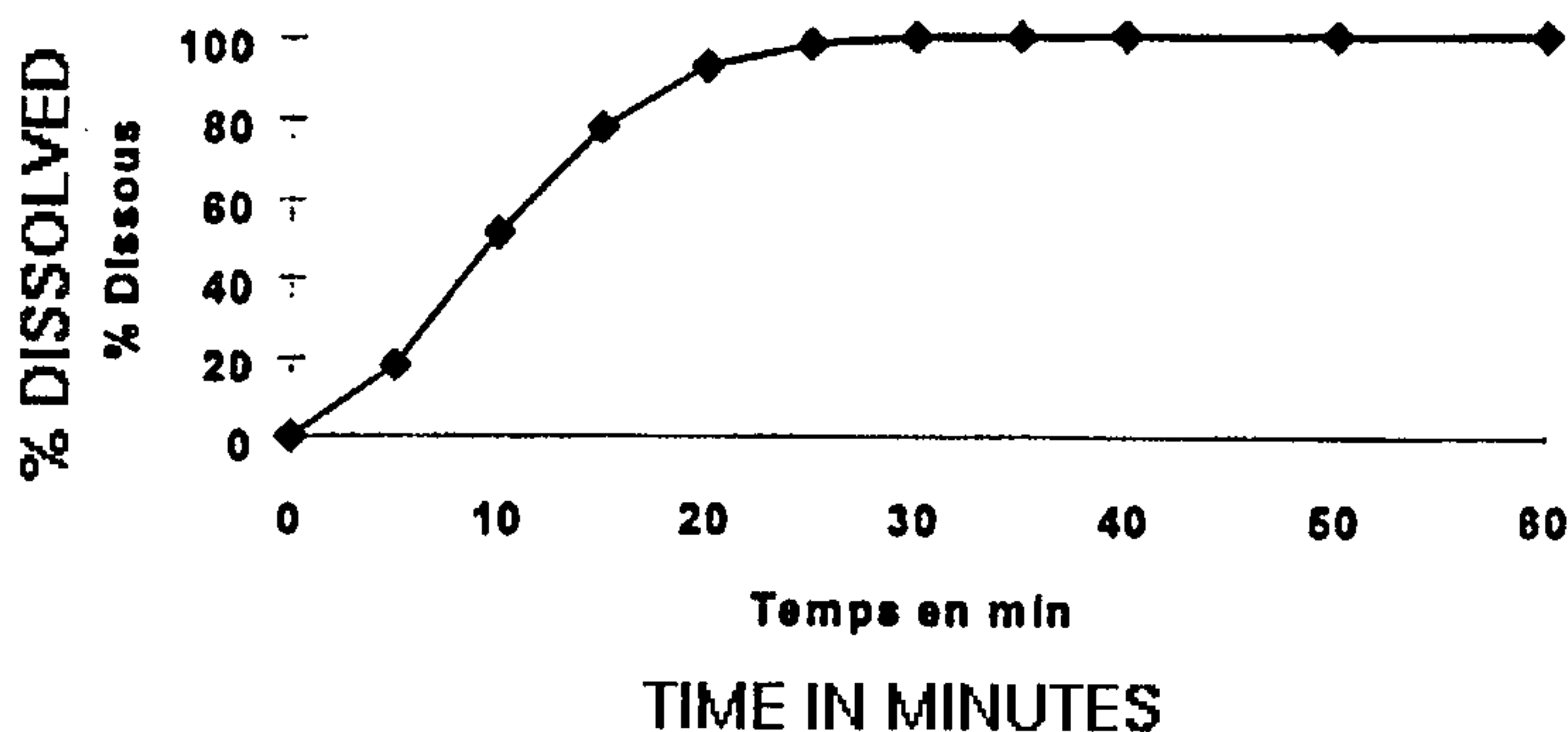
(54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR L'ADMINISTRATION ORALE COMPRENANT UN BENZAMIDE ET AU MOINS UN PROMOTEUR D'ABSORPTION

(57) Abstract

The invention concerns pharmaceutical compositions comprising an active principle of the benzamide family as well as an absorption promoter, capable of being a P-glycoprotein inhibitor.

(57) Abrégé

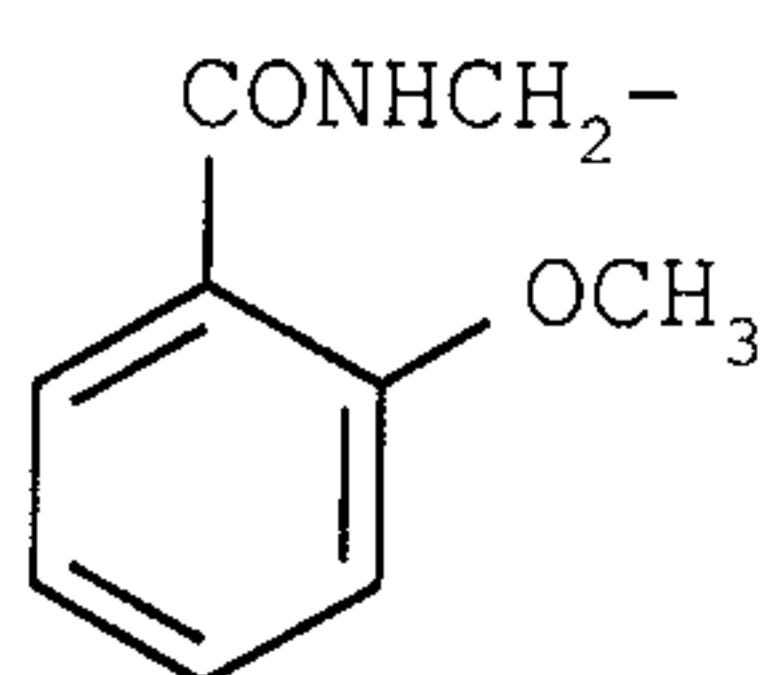
La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant un principe actif de la famille des benzamides ainsi qu'au moins un promoteur d'absorption, pouvant être un inhibiteur de la P-glycoprotéine.



COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR L'ADMINISTRATION ORALE
COMPRENANT UN BENZAMIDE ET AU MOINS UN PROMOTEUR
D'ABSORPTION

5 La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques pour l'administration orale comprenant un principe actif de la famille des benzamides ainsi qu'au moins un promoteur d'absorption.

10 Les benzamides sont des composés chimiques dont la structure comprend le motif suivant :



15

Ces benzamides peuvent être administrés par voie orale. Toutefois la demanderesse a pu constater que l'administration par voie orale de certains benzamides
20 pouvait conduire à une absorption de l'ordre de 30 à 65%, correspondant à une absorption incomplète. On entend ici par le terme "absorption", la fraction du principe actif qui franchit la barrière intestinale.

25 Cette absorption incomplète peut être le résultat de plusieurs facteurs parmi lesquels on peut citer : une faible solubilité ou une dissolution très lente du principe actif ; l'instabilité du principe actif, soit sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal, soit dans une de ses
30 parties seulement ; la dégradation enzymatique dans la muqueuse du principe actif ; l'absorption lente ou incomplète du principe actif en raison d'une diffusion passive lente à travers l'intestin ou, dans le cas d'un mécanisme actif, d'une saturation du système de transport.

35

Depuis quelques années il est connu que le phénomène de l'absorption intestinale est la résultante, pour un temps donné, de deux composantes qui s'opposent : la perméabilité et le flux sécrétoire qui se définissent comme suit dans le

cadre de la présente invention :

- la perméabilité se définit comme étant la fraction de dose du principe actif ayant franchi la barrière intestinale dans le sens lumière intestinale vers l'espace intercellulaire et les cellules.

- le flux sécrétoire se définit comme étant la fraction de dose du principe actif ayant franchi la barrière intestinale dans le sens inverse.

Ces deux composantes sont des phénomènes complexes qui dépendent des propriétés physico-chimiques du principe actif, mais aussi du système de transport spécifique à ce principe actif.

La demanderesse a envisagé d'améliorer l'absorption des benzamides en les associant avec un promoteur d'absorption.

L'invention consiste en une composition pharmaceutique pour l'administration orale comprenant un principe actif consistant en un benzamide ou un sel pharmacologiquement de ce benzamide et au moins un promoteur d'absorption.

D'une façon générale, la composition selon l'invention permet de diminuer les doses administrées en benzamides, pour une dose efficace donnée. Cette composition permet également de réduire le nombre de prises quotidiennes.

En outre, du fait de la meilleure absorption du principe actif, la composition selon l'invention permet de réduire la variabilité interindividuelle des taux circulants du principe actif, pour une dose donnée.

La demanderesse a établi que les benzamides sont des substrats du système d'efflux actif P-glycoprotéine.

Ce système d'efflux actif P-glycoprotéine peut être à l'origine, pour certains principes actifs, d'une faible absorption intestinale, car contribuant à un flux sécrétoire élevé. La P-glycoprotéine (Pgp), impliquée dans le transport membranaire, se situe notamment dans la paroi

de l'intestin (épithélium avec bordure en brosse). Elle a notamment pour rôle d'empêcher la pénétration intracellulaire de ses substrats en les rejetant dans l'intestin. Ces substrats sont donc soumis à un flux
5 sécrétoire qui les empêche de traverser la muqueuse intestinale et par conséquent affecte leur absorption.

A titre de promoteur d'absorption convient toute substance permettant d'augmenter la perméabilité et/ou d'inhiber le
10 flux sécrétoire, son action pouvant se limiter à augmenter la perméabilité ou à diminuer le flux sécrétoire ou bien son action pouvant être mixte.

Entre autres, au vu du rôle du système d'efflux de la
15 P-glycoprotéine dans l'absorption des benzamides à travers la paroi intestinale, les inhibiteurs de la P-glycoprotéine peuvent être utilisés, dans le cadre de la présente invention, comme promoteurs d'absorption.

20 Parmi les promoteurs d'absorption utiles pour les compositions de la présente invention, on peut citer les esters de saccharose en particulier le stéarate-palmitate de saccharose, le monopalmitate de saccharose tel que le Sucroester[®] 15, le monostéarate de saccharose ; les esters
25 alkyles de polyoxyéthylène sorbitan, en particulier le monooléate de polyoxyéthylène sorbitan 20 (polysorbate 80) tel que le Tween[®] 80, le monolaurate de polyoxyéthylène sorbitan 20 (polysorbate 20) et le monostéarate de polyoxyéthylène sorbitan 20 (polysorbate 60) ; les huiles
30 de ricin polyéthoxylées, hydrogénées ou non, en particulier les huiles de ricin hydrogénée polyéthoxylée-40 tel que le Cremophor[®] RH 40 et -60 tel que le Cremophor[®] RH 60 ; les huiles de ricin polyéthoxylées, en particulier l'huile de ricin polyéthoxylée-35 tel que le Cremophor[®] EL ; le
35 d- α -tocophérol polyéthylène glycol succinate (TPGS ou vitamine E TPGS) ; les poloxamères, en particulier le poloxamer 188 tel que le Lutrol[®] F68 ; le nonoxynol ; l'octoxynol ; les glycérides polyéthoxylés, en particulier le Gélucire[®] 44/14 (Gattefossé) ou le Labrafil[®]

(Gattefossé) ; les terpènes, en particulier le t-anethole, le carvacrol, le carvone, le 1-8-cineol, l'eugenol, le d-limonène, le L-menthol, la menthone, le terpinène et le thymol et d'autres composantes des huiles essentielles, en particulier le carveol, le nerolidol et le linalool.

L'invention convient plus particulièrement aux principes actifs qui sont le sulpiride, l'amisulpride, leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs énantiomères et les sels de ces énantiomères.

Outre ces benzamides, d'autres benzamides peuvent être mis en oeuvre dans le cadre de la présente invention tels que le lintopride, le bromopride, l'alizapride, le R-zacopride, le tiapride, le sultopride, le remoxipride et le veralipride.

Certains benzamides sont utiles comme principe actif de médicaments destinés au traitement, notamment, des troubles du système nerveux central.

L'invention convient tout particulièrement pour l'amisulpride *per se*, c'est à dire le 4-amino-N-[(1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-5-(éthylsulfonyl)-2-méthoxybenzamide, ses énantiomères lévogyre ((S)(-)-amisulpride) et dextrogyre ((R)(+)-amisulpride), des mélanges de ces énantiomères, les tartrates de l'amisulpride *per se* et de ses énantiomères, ainsi que des mélanges de ces tartrates. Le tartrate préféré est le D-(-)-tartrate du (S)(-)-amisulpride, autrement dit le [S-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutanedioate du (S)(-)-4-amino-N-[(1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-5-(éthylsulfonyl)-2-méthoxybenzamide.

L'amisulpride est un neuroleptique utilisé dans le traitement des psychoses, plus particulièrement dans le traitement des schizophrénies paranoïdes et productives, des psychoses délirantes aiguës, ainsi que dans le traitement des états déficitaires des schizophrénies, des évolutions psychotiques résiduelles et des états d'inhibition avec ralentissement.

L'amisulpride est également utile dans le traitement de la

dysthymie, de l'autisme, de la dyskinésie tardive induite par les neuroleptiques, de la maladie de Gilles de la Tourette, des symptômes maniaques ou dépressifs chez les patients souffrant de psychose maniaco-dépressive (PMD),
5 des bouffées délirantes aiguës, de la migraine et de la toxicomanie.

D'une façon générale, les compositions selon l'invention permettent d'augmenter l'absorption des benzamides à
10 travers les muqueuses intestinales d'au moins 10%.

Les compositions selon l'invention peuvent être mises en oeuvre dans toute formulation galénique.
Ainsi, les compositions selon l'invention peuvent prendre
15 la forme de solutions, suspensions, émulsions, microémulsions, capsules, gélules, sachets, comprimés, comprimés effervescents, comprimés multicouches etc, ces compositions pouvant être à libération immédiate ou modifiée.

20 Par exemple, une composition selon l'invention peut consister en une gélule comprenant l'association promoteur d'absorption et principe actif.

25 Pour préparer un comprimé à libération immédiate selon la présente invention, on peut procéder à la compression de granulés comprenant le principe actif, les excipients usuels de type diluants, lubrifiants, désagregants, liants etc et un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

30 Alternativement, on peut placer ces granulés dans des sachets ou gélules.

Egalement à titre d'exemple de formulations à libération immédiate on peut citer les formulations galéniques
35 décrites dans la demande de brevet WO 98/11881 dont l'enseignement est intégralement rapporté dans la présente invention. Il s'agit des compositions pharmaceutiques destinées à la voie orale, caractérisées en ce qu'elles comprennent outre le principe actif, une phase lipophile.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent notamment prendre la forme (1) d'une solution lipidique, (2) d'une émulsion ou microémulsion et (3) d'un mélange auto-émulsionnable.

5 Le ou les promoteurs d'absorption sont alors par exemple intégrés à ces compositions pharmaceutiques selon l'une des alternatives suivantes :

(1) Dans le cas d'une solution lipidique ou d'une
10 suspension lipidique, le ou les promoteurs d'absorption sont dissous dans l'huile ou le mélange lipidique.

(2) Dans le cas d'une émulsion ou microémulsion, le ou les
15 promoteurs d'absorption sont dissous dans la phase huileuse et font partie de la phase huileuse. Ils peuvent s'ajouter aux composants huileux ou agents tensioactifs de la composition.

(3) Dans le cas d'un mélange auto-émulsionnable le ou les
20 promoteurs d'absorption sont dissous dans le mélange auto-émulsionnable. Ils peuvent s'ajouter aux composants huileux ou agents tensioactifs de la composition.

Les modes de réalisation de ces compositions et en
25 particulier de la phase lipophile sont décrits plus précisément ci-après.

Dans tous les cas (1), (2) ou (3), la phase lipophile peut
30 être solide ou, de préférence, liquide à la température ambiante.

La phase lipophile peut consister en (i) un ou plusieurs
acides gras, (ii) une ou plusieurs huiles ou
triglycérides, telles des huiles, animales, végétales,
35 végétales transestérifiées et/ou polyéthoxylées ou synthétiques ou (iii) un mélange comprenant deux ou plus des composés mentionnés sous les points (i) et (ii) en particulier, un mélange comprenant un acide gras et une huile.

A titre d'acides gras (i) on peut citer ceux comprenant de 8 à 22 atomes de carbone, en particulier les acides caprique, caprylique, laurique, oléique, arachidonique, linoléique, linoléïque ou ricinoléïque.

5

A titre d'huiles végétales (ii), on peut citer les huiles d'olive, d'arachide, de soja, de colza, de palme, de sésame, de pépin de raisins, de maïs, de noix ou de tournesol.

10

A titre de triglycérides (ii), on peut citer les triglycérides caprique, caprylique tel que Captex[®] commercialisé par Abitec ou Mygliol[®] commercialisé par Hüls.

15

A titre d'huiles végétales transestérifiées et/ou polyéthoxylées (ii), on peut citer les huiles d'olive polyéthoxylées, de tournesol polyéthoxylées, de palme polyéthoxylées ou de ricin polyéthoxylées.

20

A titre d'huiles animales (ii), on peut citer les huiles de foie, notamment les huiles de foie de morue ou de flétan.

25

Une phase lipophile préférée consiste en des acides gras ou esters d'acides gras à chaîne moyenne en C₈-C₁₂ tels que les acides capriques, capriliques ou lauriques ou leurs combinaisons.

(1) Solution lipidique

30

Lorsque la composition pharmaceutique selon l'invention se présente sous la forme d'une solution lipidique (1), elle comprend essentiellement une phase lipophile, consistant généralement en au moins un acide gras et/ou au moins une huile, telle que définie plus haut pour la phase lipophile, le principe actif étant dissous dans cette phase lipophile. Une telle solution lipidique est substantiellement exempte de phase hydrophile. La phase lipophile de la solution lipidique peut par exemple consister en des acides gras ou

35

esters d'acides gras à chaîne moyenne en C₈-C₁₂ tels que les acides capriques, capriliques ou lauriques ou leurs combinaisons et l'acide gras peut être l'acide oléique.

5

(2) Emulsion ou micro-émulsion

Outre la phase lipophile, une émulsion ou micro-émulsion, comprend une phase hydrophile et au moins un agent
10 tensioactif. L'émulsion peut être du type eau dans huile (E/H) ou, de préférence, huile dans eau (H/E). L'émulsion peut être du type émulsion submicronique. Une telle émulsion présente une phase discontinue sous forme de
15 particules de diamètre moyen inférieur à 1 µm, généralement compris entre 0,3 et 0,7 µm.

On préfère la microémulsion, qui est définie comme présentant une phase discontinue généralement sous forme de
particules de diamètre moyen compris entre 0,02 et
0,250 µm.

20

Dans le cadre de la présente invention, la phase discontinue ou dispersée est constituée de ces particules ou gouttelettes.

25 La phase hydrophile peut contenir et/ou être constituée d'un ou plusieurs composés choisis parmi les alcools tels que le glycérol, le propylène glycol, les polyéthylène glycols dont le poids moléculaire est compris entre 100 et 3000, et l'eau. A titre de phase hydrophile, on préfère
30 l'eau.

La phase dispersée d'une émulsion ainsi décrite peut représenter de 5 à 30 % en poids, généralement de 10 à 20 % en poids du poids total de l'émulsion.

35

L'agent tensioactif est choisi en fonction de la nature de l'émulsion. L'homme du métier sait, notamment en fonction de son HLB (Hydrophile-Lipophile Balance), quel agent tensioactif choisir pour obtenir une émulsion E/H, H/E ou

une micro-émulsion.

A titre d'agent tensioactif pouvant convenir pour toute émulsion, on peut citer les esters de sorbitane et les esters de sorbitane polyoxyéthylénés, tels que ceux
5 commercialisés sous les marques Tween® et Span®, en particulier le polysorbate 80.

les lécithines d'origine animales ou végétales, les huiles de ricin polyoxyéthylénées, telles celles commercialisées sous la marque Cremophor®, les esters de saccharose et
10 d'acides gras (ou sucroesters), les esters d'alcools gras et de polyéthylène glycol, les esters d'acides gras et de polyéthylène glycol, les acides biliaires, les monoglycérides, diglycérides ou dérivés acétylés ou polyéthoxylés de ces composés peuvent encore être utilisés
15 à titre de d'agents tensioactifs, seuls ou en mélange.

Parmi les monoglycérides, diglycérides ou dérivés acétylés ou polyéthoxylés de ces composés, on peut notamment citer ceux comprenant, respectivement, une ou deux chaînes grasses comprenant de 8 à 24 atomes de carbone, et plus
20 particulièrement, ceux commercialisés par les sociétés Abitec et Eastman sous les marques Capmul® et Myvacet®, en particulier le mono caprylate de glycérol, le mono stéarate de glycérol, les monoglycérides monoacétylés et les monoglycérides diacétylés

25

Une émulsion selon l'invention peut comprendre de 0,01 à 5% en poids d'agents tensioactifs par rapport à la phase dispersée.

30 Dans le cas de la microémulsion, la proportion d'eau dans la formulation est ajustée de façon à assurer la solubilisation du principe actif.

De façon préférentielle dans une microémulsion, la quantité
35 totale en poids de promoteur d'absorption et d'agent tensioactif est de 2 à 15 fois supérieure par rapport à la phase dispersée (qu'elle soit l'eau ou l'huile).

Par ailleurs, également de façon préférentielle, la quantité de promoteur d'absorption peut représenter de 0,5

à 10 fois la quantité en poids d'agent tensioactif.

(3) mélange auto-émulsionnable

5 Au sens de la présente invention, on entend par le terme "mélange auto-émulsionnable", également appelée pré-émulsion ou pré-microémulsion un mélange constitué d'une phase lipophile avec au moins un agent tensioactif, ce mélange pouvant former une émulsion par simple agitation
10 mécanique avec une phase aqueuse. Un mélange auto-émulsionnable selon l'invention peut, après administration par voie orale, former des émulsions avec les phases hydrophiles de l'organisme.

Les agents tensioactifs constitutifs d'un tel mélange auto-
15 émulsionnable peuvent être choisis parmi les mêmes agents tensioactifs que ceux adaptés pour les émulsions ou microémulsions (2).

Une phase lipophile préférée consiste en des acides gras ou
20 esters d'acides gras à chaîne moyenne en C₈-C₁₂ tels que les acides capriques, capriliques ou lauriques ou leurs combinaisons.

De façon préférentielle, la quantité totale en poids de
25 promoteur d'absorption et d'agent tensioactif du mélange auto-émulsionnable peut être entre 0,5 et 6 fois supérieure par rapport à la phase dispersée (qu'elle soit l'eau ou l'huile).

30 Par ailleurs, également de façon préférentielle, la quantité en promoteur d'absorption peut représenter de 0,5 à 10 fois la quantité en poids d'agent tensioactif.

35 Ces compositions pharmaceutiques selon l'invention (1), (2) ou (3), peuvent en outre comprendre des excipients pharmaceutiquement acceptables, tels des diluants, des agents conservateurs, des agents osmotiques, des anti-oxydants, des agents épaississants, des agents

stabilisants, des agents diminuant la viscosité tels l'éthanol, des agents gélifiants et des tampons du pH.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent
5 être préparées de manière conventionnelle pour l'homme du métier.

Ainsi, une solution lipidique (1), peut être préparée en dissolvant sous agitation le principe actif dans la phase
10 lipophile. Le cas échéant, on peut alors ajouter d'autres excipients, tels ceux mentionnés plus haut.

En vue de la préparation d'une émulsion (2), on peut introduire sous agitation, la phase lipophile contenant le
15 promoteur d'absorption dans la phase hydrophile dans laquelle on a préalablement ajouté le ou (les) agents tensioactif(s) et, le cas échéant, des excipients hydrophiles. Le principe actif est préalablement ajouté
20 dans l'une des deux phases en fonction de son affinité hydrophile ou lipophile. L'agitation peut être réalisée au moyen d'un dispositif du type Ultra-Turrax®.

En vue de la préparation d'une émulsion submicronique, on peut affiner l'émulsion ainsi obtenue au moyen d'une
25 filière à très haute pression, par exemple du type APV-Gaulin®.

En vue de la préparation d'une microémulsion, on mélange la phase huileuse, le promoteur d'absorption et le tensioactif avec l'eau par agitation simple, le principe actif étant
30 préalablement introduit dans la phase avec laquelle il présente le plus d'affinité.

Un mélange auto-émulsionnable (3) peut être préparé classiquement, en introduisant, sous agitation, le (ou les)
35 tensioactif(s) et le promoteur d'absorption requis dans une phase lipophile contenant le principe actif.

Ces compositions (1), (2) ou (3) peuvent être présentées sous forme liquide, divisée ou non, accompagnée ou non d'un

dispositif de dosage comme une cuillère, sous forme
gélifiée, sous forme de capsules molles, de globules ou, de
préférence, sous forme de gélules. Ces gélules peuvent être
constituées de gélatine ou d'amidon et sont habituellement
5 scellées de manière conventionnelle.

Dans ces compositions pharmaceutiques comprenant une phase
lipophile, le promoteur d'absorption pourra avantageusement
être la vitamine E TPGS ou un mélange TPGS et monopalmitate
10 de saccharose tel que le sucroester[®] 15.

Par exemple, de telles compositions comprennent de 1 à 30%
en poids de principe actif et de 10 à 80% en poids de
promoteur(S) d'absorption cité(s) ci-dessus.

15 On préfère, parmi ces 3 types de compositions (1), (2) et
(3), les mélanges auto-émulsionnables conduisant à une
microémulsion pour les principes actifs base ou une
microémulsion dans le cas des sels de principe actif.

20 L'association à un benzamide d'un promoteur d'absorption
selon la présente invention convient aussi aux formes
galéniques destinées à une libération modifiée.

On peut citer les formulations galéniques décrites dans la
25 demande de brevet WO 98/47506 dont l'enseignement est
intégralement rapporté dans la présente invention qui
conviennent pour les benzamides ou leurs énantiomères ainsi
que leurs sels, tels que définis plus haut. Il s'agit de
compositions pharmaceutiques effervescentes à libération
30 modifiée.

L'inclusion d'un promoteur d'absorption à ce type de
compositions pharmaceutiques peut alors être envisagée par
le simple ajout d'une proportion en promoteur d'absorption
n'excédant pas 20% du total des composants de ladite
35 composition. Alternativement, le promoteur d'absorption
peut être incorporé dans une phase distincte de la
composition pharmaceutique, par exemple dans le cas d'un
comprimé, dans une couche supplémentaire.

A titre de compositions à libération prolongées convenant pour la mise en oeuvre de la présente invention, on peut aussi citer une gélule composée de deux types de sphéroïdes différents (i) et (ii), (i) comprenant le principe actif et (ii) comprenant un promoteur d'absorption. (i) et (ii) sont enrobés de façon à contrôler la diffusion. Cet enrobage peut notamment être formé de polymères tels que l'éthylcellulose, les copolymères de méthylméthacrylate tels que Eudragit[®] RS, Eudragit[®] RL, Eudragit[®] NE commercialisé par Röhm Pharma. De façon avantageuse, l'enrobage de chaque type de sphéroïde est choisi de telle sorte que les vitesses de libération du principe actif et du promoteur d'absorption soient similaires.

L'enrobage peut être effectué selon les méthodes connues de l'homme du métier, grâce à l'utilisation, par exemple, d'un appareil à lit d'air fluidisé (tel que Glatt GPCG3) ou d'une turbine (telle que Accelacota).

De la même façon, un comprimé bicouche à libération prolongée est adapté à la mise en oeuvre des compositions selon la présente invention, où une première couche comprend le principe actif et un excipient modifiant la libération et où la deuxième couche comprend le promoteur d'absorption et un excipient modifiant la libération, identique ou différent de celui de la première couche. Cet excipient modifiant la libération peut être un polymère hydrophile ou un excipient lipidique. Parmi ces polymères hydrophiles on peut citer les dérivés de la cellulose comme la méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels que la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, et préférablement, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et les mélanges d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose ; les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique ou la gomme de caroube ; et les polymères hydrophiles synthétiques comme les polyvinylpyrrolidones, les polymères dérivés des acides acrylique et méthylacrylique et leurs sels tels que les

polyacrylates, notamment ceux commercialisés sous la marque Carbopol® ou les polymères d'acides aminés comme les polylysines. Parmi ces excipients lipidiques on peut citer l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de carnauba, le trimyristate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le tristéarate de glycérol, le palmitate de cétyle et le béhénate de glycérol. Avantageusement on choisit une formulation qui tende vers des vitesses de libération du principe actif et du promoteur d'absorption
10 approchantes.

Les compositions selon l'invention comprennent de 5 à 90% en poids de principe actif et de 5 à 80% en poids, de préférence de 10 à 50% en poids de promoteur d'absorption.
15 Dans le cas où le principe actif est l'amisulpride, la quantité en équivalent amisulpride base, se situe entre 20 et 400 mg, de préférence entre 100 et 400 mg.

Par exemple, pour le (S)(-)-amisulpride, la quantité en équivalent (S)(-)-amisulpride base, se situe entre 10 et
20 400 mg, de préférence entre 50 et 300 mg.

Pour le sulpiride, la quantité en équivalent sulpiride base se situe entre 50 et 500 mg, de préférence entre 100 et 500 mg.

25 L'effet de divers promoteurs d'absorption sur l'absorption de l'amisulpride et du D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride a été testé sur le modèle expérimental suivant :

Modèle expérimental

30

L'absorption de l'amisulpride et du D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride a été étudiée par leur passage transmembranaire sur le modèle Caco2-TC7. Cette lignée provient de cellules intestinales coloniques humaines
35 [Characterisation of newly isolated Caco2 clone (TC-7), as a model of transport processes and biotransformation of drugs. I. Caro and al, *International Journal of Pharmaceutics*, **116** (1995), 147-157]

L'absorption est la résultante du flux dirigé de l'intestin

vers la circulation systémique et du flux inverse éventuel. L'effet de promoteurs d'absorption a été mesuré avec le modèle Caco2-TC7 par l'augmentation du passage transmembranaire du côté apical vers le côté basal, représentant le flux normal d'absorption, et la diminution du flux basal vers apical, témoin du flux sécrétoire.

Résultats

Les promoteurs d'absorption, indiqués dans le tableau 1 et 2 et testés à la concentration de 0,16 mg/ml, augmentent la perméabilité de l'amisulpride et du D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride dans le sens apical vers basal d'un facteur 2 à 3 et diminuent le flux sécrétoire d'un facteur 3 à 4. La diminution du flux sécrétoire est d'un degré moindre pour le Sucroester® 15. Les résultats sont similaires pour des concentrations de promoteurs 10 fois inférieures ou supérieures.

20 Tableau 1

Effets des promoteurs d'absorption (0,16 mg/ml) sur le transport in vitro de l'amisulpride (20 µM)

Les perméabilités sont relativisées par rapport au témoin et exprimées en pourcentage.

Promoteurs d'absorption	transport apical vers basal	transport basal vers apical
Témoin	100	100
Gélucire® 44/14	287	37
Vitamine E TPGS	275	23
Sucroester® 15	355	61

30 Tableau 2

Effets des promoteurs d'absorption (0,16 mg/ml) sur le transport in vitro du D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride (20 µM)

Les résultats sont relativisés par rapport au témoin et

exprimés en pourcentage.

Promoteurs d'absorption	transport apical vers basal	transport basal vers apical
Témoin	100	100
5 Vitamine E TPGS	190	25
Sucroester [®] 15	290	99

10

La figure 1 représente le profil de dissolution d'une gélule contenant 140 mg de D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride de l'exemple 3, à pH 2.

15 La figure 2 représente le profil de dissolution d'une gélule contenant 200 mg d'amisulpride de l'exemple 4, à pH 2 et pH 7,5.

20 La figure 3 représente le profil de dissolution d'une gélule contenant 140 mg de D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride de l'exemple 5, à pH 2.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans en limiter la portée.

25

Exemples de formulations

Exemple 1 : granulés de D-(-)-tartrate de
(S)(-)-amisulpride

5	Constituants	Contenu (%)	Contenu (mg)
	D-(-)-Tartrate de (S)(-)-amisulpride	20,0	140,0
	Hydroxypropylméthylcellulose ¹	3,0	21,0
10	Carboxyméthylcellulose de sodium ²	4,0	28,0
	Cellulose microcristalline ³	20,0	140,0
	Lactose 150 mesh ester de saccharose ⁴	41,8	292,0
	Silice colloïdale	0,2	1,4
15	Stéarate de magnésium	1,0	7,0
		100,0	700,0

¹ Pharmacoat[®] 606 commercialisé par Shin-Etsu

² Primojel[®] commercialisé par Avebe

20 ³ Avicel[®] commercialisé par FMC

⁴ Sucroester[®] 15 commercialisé par Gattefossé

On mélange tous les composants sauf les 2 derniers
composants et la moitié de la carboxyméthylcellulose de
25 sodium et forme des granulés par addition d'eau. On sèche
le mélange obtenu à 55°C, et le calibre (0,8 mm grille). On
ajoute le reste de la carboxyméthylcellulose de sodium et
mélange. On lubrifie ensuite le mélange par l'addition du
stéarate de magnésium et de la silice colloïdale en
30 mélangeant dans un mélangeur Turbula[®].

On peut ensuite répartir les granulés en sachet pour une
libération immédiate.

Les mêmes granulés peuvent être répartis en gélule pour une
dose de 70 mg de D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride
35 (c'est à dire 50 mg de (S)(-)-amisulpride base) pour une
libération immédiate.

On peut encore préparer des comprimés pour une libération modifiée, contenant 70 mg de D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride, par compression avec une machine rotative en format 8R8.

5

Exemple 2 : Comprimé effervescent à libération modifiée de D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride

Constituants	Contenu (%)	Contenu (mg)
10 D-(-)-Tartrate de (S)(-)-amisulpride	26,13	140,00
Acide tartrique	8,68	46,50
Hydroxypropylméthylcellulose ¹	28,29	151,55
Lactose 150 mesh	12,91	69,14
15 ester de saccharose ²	13,07	70,00
Bicarbonate de sodium	9,72	52,08
Silice colloïdale	0,20	1,07
Stéarate de magnésium	1,00	5,36
	<hr/>	<hr/>
	100,00	535,70

20

¹ Metolose[®] 90SH4000 commercialisé par Shin-Etsu

² Sucroester[®] 15 commercialisé par Gattefossé

On mélange le principe actif, l'acide tartrique, l'hydroxypropylméthylcellulose, le lactose et l'ester de saccharose et forme des granulés. On sèche les granulés à l'étuve à 55°C, on les calibre ensuite sur une grille de 0,8 mm. On ajoute le bicarbonate de sodium au granulé et mélange le tout au mélangeur Turbula[®] pendant 10 min. La silice colloïdale et le stéarate de magnésium sont ajoutés, pour lubrifier le granulé. Ils sont mélangés en Turbula[®] pendant 10 min. Le mélange est comprimé en format 11R11.

30

Exemple 3 : Microémulsion huile dans l'eau contenant du D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride

Constituants	Fonction	Quantité en %	Quantité en mg
5 D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride	Substance active	21,88	140,0
Triglycérides caprique, caprylique ¹	Huile	3,91	25,0
10 Polyoxoyl 40 huile de ricin hydrogénée ²	promoteur d'absorption	46,88	300,0
Mono- et di-glycérides d'acides caprique, caprilique ³	Agent tensioactif	11,72	75,0
Eau purifiée	Phase aqueuse	15,63	100,0
15 Gélule	Enveloppe		
		100,0	640,0

¹ Captex[®] 355, commercialisé par Abitec, USA

² Crémophor[®] RH40, commercialisé par BASF

20 ³ Capmul[®] MCM, commercialisé par Abitec, USA

On prépare le mélange promoteur d'absorption / agent
tensioactif / huile sous agitation magnétique. On dissout
le D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride dans la quantité
25 d'eau entrant dans la composition, et ajoute la solution
aqueuse au mélange initial sous agitation. Le mélange
obtenu est pâteux.

On ajoute 0,64 g de ce mélange à 250 ml d'acide
30 chlorhydrique 0,01 M à 37°C, agité à 50 tpm. La taille des
gouttelettes est mesuré par un appareil laser Zetasizer[®]
(Malvern Instruments) : Elle est égale à 19 nm.

On mesure le profil de dissolution de la formulation
35 obtenue dans 1000 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M en
utilisant l'appareil à palettes tournantes décrit dans la
pharmacopée européenne. L'agitation est de 50 tpm et la
température de 37°C. La quantité de D-(-)-tartrate de

(S) (-)-amisulpride dissous est déterminée par mesure de la densité optique de la solution à 254 nm. La dissolution est rapide (figure 1).

5 Exemple 4 : Pré-microémulsion contenant de l'amisulpride

Constituants	Fonction	Quantité en %	Quantité en mg
Amisulpride	Principe actif	40,0	200,0
10 Triglycérides caprique, caprylique ¹	Huile	20,0	100,0
Polyoxoyl 40 huile de ricin hydrogéné ²	promoteur d'absorption	32,0	160,0
15 Mono et di-glycérides d'acide caprique, caprilique ³	Agent tensioactif	8,0	40,0
Gélule	Enveloppe		
		100,0	500,0

1 Captex[®] 355, commercialisé par Abitec, USA

20 2 Crémophor[®] RH40, commercialisé par BASF

3 Capmul[®] MCM, commercialisé par Abitec, USA

On prépare le mélange promoteur d'absorption / agent
tensioactif / huile sous agitation magnétique. On ajoute
25 l'amisulpride au mélange sous agitation magnétique de façon
à mettre le principe actif en suspension.

On ajoute 1,2 g du mélange obtenu à 1000 ml d'acide
chlorhydrique 0,01 M à 37°C, agité à 50 tpm. La taille des
30 gouttelettes a été mesurée par un appareil laser Zetasizer[®]
(Malvern Instruments) : elle est égale à 36 nm.

Le profil de dissolution de la formulation à été mesuré
utilisant l'appareil à palettes tournantes décrit dans la
35 pharmacopée européenne, l'agitation étant de 50 tpm. Le
milieu de dissolution est l'acide chlorhydrique 0,01 M et
un tampon phosphate pH 7,5, concentration 0,015 M. Dans les

deux cas, on utilise un volume d'acide chlorhydrique de 1000 ml. La quantité d'amisulpride dissous est déterminée par mesure de la densité optique de la solution à 254 nm. La dissolution est rapide aux deux pH (figure 2).

5

Exemple 5 : Microémulsion eau dans l'huile contenant du D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride

	Constituants	Fonction	Quantités	Quantités
			en %	en mg
10	D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride	Substance active	12,28	140
	Propylène glycol dicaprate, dicaprylate ¹	Huile	17,54	300
	TPGS ²	promoteur d'absorption	26,32	300
15	Mono et di-glycérides d'acide caprique, caprilique ³	Agent tensioactif	26,32	200
	Eau purifiée	Phase aqueuse	17,54	200
	Gélule	Enveloppe		
20			100,00	1140

¹ Captex[®] 200, commercialisé par Abitec, USA

² TPGS (d- α -tocophérol-polyéthylèneglycol 1000 succinate), commercialisé par Eastman

25 ³ Capmul[®] MCM, commercialisé par Abitec, USA

On prépare le mélange promoteur d'absorption / agent tensioactif / huile sous agitation magnétique. On dissout le D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride dans la quantité d'eau entrant dans la composition, et ajoute la solution aqueuse au mélange initial sous agitation magnétique. Un liquide limpide est obtenu.

35 On ajoute 1,14 g du liquide obtenu (sans capsule) à 250 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M à 37°C, agité à 50 tpm. La taille des gouttelettes a été mesuré par un appareil laser Nanosizer (Malvern Instruments) : Elle est égale à 75 nm.

On mesure le profil de dissolution à partir de 1,14 g de la formulation obtenue dans de l'acide chlorhydrique. La méthode utilisée est la même que celle de l'exemple 5, à l'exception de la correction effectuée sur les excipients tel que décrit dans la pharmacopée américaine. La dissolution est très rapide (figure 3).

Exemple 6 : mélange auto-émulsionnable conduisant à une microémulsion huile dans eau contenant du (S) (-)-amisulpride base sous forme de gélule :

Constituants	Fonction	Quantités en %	Quantités en mg
(S)-amisulpride	principe actif	25	150
TPGS	promoteur d'absorption	41	246
15 Mono et di-glycérides d'acidecaprique, caprilique ¹	Agent tensioactif	22	132
20 Triglycérides d'acide caprique, caprilique ²	Huile	12	72
		100	600

25 ¹Capmul[®] MCM, commercialisé par Abitec, USA

²Captex[®] 355, commercialisé par Abitec, USA

On prépare le mélange d'excipients sous agitation magnétique en maintenant au bain-marie à 50°C. Le principe actif est ajouté, et le mélange est mis en gélule.

La gélule est introduite dans 500 ml d'acide chlorhydrique 0,01M à 37°C, agité à 50 tpm. La taille des gouttelettes a été mesurée par un appareil laser Nanosizer (Malvern Instruments) : elle est égale à 23 nm.

La dissolution effectuée dans les conditions précédentes est rapide : 63% du principe actif est dissous en 10 min.

Exemple 7 : mélange auto-émulsionnable conduisant à une
5 microémulsion huile dans eau contenant du
(S) (-)-amisulpride base sous forme de gélule :

Constituants	Fonction	Quantités en %	Quantités en mg
(S)-amisulpride	principe actif	25	150
10 Vitamine E TPGS	promoteur d'absorption	34	204
Ester de sacharrose ¹	promoteur d'absorption	10	60
Mono-di- glycérides	Agent tensioactif	18	108
15 d'acide caprique, caprilique ²			
Triglycérides d'acide caprique	Huile	13	78
20 caprilique ³			
		100	600

¹Sucroester[®] 15, commercialisé par Gattefossé

²Capmul[®] MCM, commercialisé par Abitec, USA

25 ³Miglyol[®] 812N, commercialisé par Hüls

Le mélange est préparé à l'identique de l'exemple
précédent, le sucroester[®] 15 étant introduit juste avant le
principe actif. Une suspension est obtenue et mise en
30 gélule.

La dissolution est effectuée comme dans l'exemple
précédent, 60% du principe actif est dissous en 10 min et
la taille des gouttelettes est égale à 15 nm.

Exemple 8 : mélange auto-émulsionnable conduisant à une microémulsion huile dans eau contenant du (S) (-)-amisulpride base sous forme de gélule :

5	Constituants	Fonction	Quantités en %	Quantités en mg
	(S)-amisulpride	principe actif	25	100
	Mono-diiglycérides	Agent tensioactif	10	10
10	acide caprique, caprilique ¹			
	Triglycérides	huile	25	100
	acide caprique, caprylique ²			
	Polyoxyol 40	promoteur	40	160
15	huile de ricin hydrogénée ³	d'absorption		
			100	370

¹Capmul[®] MCM, commercialisé par Abitec, USA

20 ²Captex[®] 355, commercialisé par Abitec, USA

³Crémophor[®] RH40, commercialisé par BASF

Cet exemple est comparable à l'exemple 4 réalisé avec le R,S amisulpride, dans les mêmes conditions de dissolution à pH2, 65% du principe actif est dissous en 10 min.

Exemple 9 : suspension semi-solide contenant du (S) (-)-amisulpride (D)tartrate, et conduisant à une solution, sous forme de gélule :

30	(S)-amisulpride tartrate	20%	100 mg
	TPGS	80%	400 mg

Le principe actif est introduit sous agitation dans le promoteur d'absorption liquide à 50°C. Le mélange est mis en gélule. La dissolution est rapide et totale.

Revendications

1. Composition pharmaceutique pour l'administration orale, caractérisée en ce qu'elle comprend un principe actif de la
5 famille des benzamides ainsi qu'au moins un promoteur d'absorption.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi
10 l'amisulpride, le sulpiride, le lintopride, le bromopride, l'alizapride, le R-zacopride, le tiapride, le sultopride, le remoxipride, le veralipride, leurs énantiomères, leurs sels pharmaceutiquement acceptables et les sels pharmaceutiquement acceptables d'énantiomères.
15
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que le principe actif est l'amisulpride.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 2,
20 caractérisée en ce que le principe actif est le (S) (-)-amisulpride.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que le principe actif est le
25 D-(-)-tartrate de (S) (-)-amisulpride.
6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le promoteur d'absorption est choisi parmi les esters de saccharose, les
30 esters alkyles de polyoxyéthylène sorbitan, les huiles de ricin polyéthoxylées, hydrogénées ou non, le d- α -tocophérol polyéthylène glycol succinate (TPGS), les poloxamères, le nonoxynol, l'octoxynol, les glycérides polyéthoxylés, les terpènes, le carveol, le nerolidol ou le linalool.
35
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que le promoteur d'absorption est choisi parmi le monooléate de polyoxyéthylène sorbitan 20 (polysorbate 80), le monolaurate de polyoxyéthylène

sorbitan 20 (polysorbate 20), le monostéarate de polyoxyéthylène sorbitan 20 (polysorbate 60), les huiles de ricin hydrogénée polyéthoxylée-40, l'huile de ricin polyéthoxylée-35, le t-anethole, le carvacrol, le carvone, le 1-8-cineol, l'eugenol, le d-limonène, le L-menthol, la menthone, le terpinène et le thymol.

8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution, d'une suspension, d'une émulsion, d'une microémulsion, d'une capsule, d'une gélule, d'un sachet, d'un comprimé, d'un comprimé effervescent ou d'un comprimé multicouche, ces compositions pouvant être à libération immédiate ou modifiée.

15

9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une gélule consistant en l'association promoteur d'absorption et principe actif.

20

10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend une phase lipophile.

25

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, caractérisée en ce que la phase lipophile consiste en (i) un ou plusieurs acides gras, (ii) une ou plusieurs huiles ou triglycérides, telles des huiles animales, végétales, végétales transestérifiées et/ou polyéthoxylées ou synthétiques ou (iii) un mélange comprenant deux ou plus des composés mentionnés sous les points (i) et (ii).

30

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce qu'elle prend la forme d'une solution ou suspension lipidique.

35

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que la phase lipophile consiste en des acides gras ou esters d'acides gras à chaîne moyenne en

C₈-C₁₂.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 10,
caractérisée en ce qu'elle prend la forme d'une émulsion ou
5 microémulsion.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14,
caractérisée en ce que la phase hydrophile peut contenir
et/ou être constituée d'un ou plusieurs composés choisis
10 parmi les alcools et l'eau.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 ou
15, caractérisée en ce que l'agent tensioactif est choisi
parmi les esters de sorbitane, les esters de sorbitane
15 polyéthoxylés, les lécithines d'origine animales ou
végétales, les huiles de ricin polyoxyéthylées, les
esters de saccharose et d'acides gras, les esters d'alcools
gras et de polyéthylène glycol, les esters d'acides gras et
de polyéthylène glycol, les acides biliaires, les
20 monoglycérides, diglycérides ou dérivés acétylés ou
polyéthoxylés de ces composés utilisés seuls ou en
mélanges.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 10,
25 caractérisée en ce qu'elle prend la forme d'un mélange
auto-émulsionnable.

18. Composition pharmaceutique selon la revendication 17,
caractérisée en ce que l'agent tensioactif est choisi parmi
30 les agents tensioactifs cités dans la revendication 16.

19. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des
revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle se
présente sous la forme d'un comprimé effervescent à
35 libération modifiée.

20. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des
revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle se
présente sous la forme d'une gélule composée de deux types

de sphéroïdes, l'un comprenant le principe actif et l'autre comprenant le promoteur d'absorption.

21. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des
5 revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle se
présente sous la forme d'un comprimé bicouche à libération
prolongée où une première couche comprend le principe actif
et un excipient modifiant la libération et où la deuxième
couche comprend le promoteur d'absorption et un excipient
10 modifiant la libération, identique ou différent de celui de
la première couche.

Figure 1

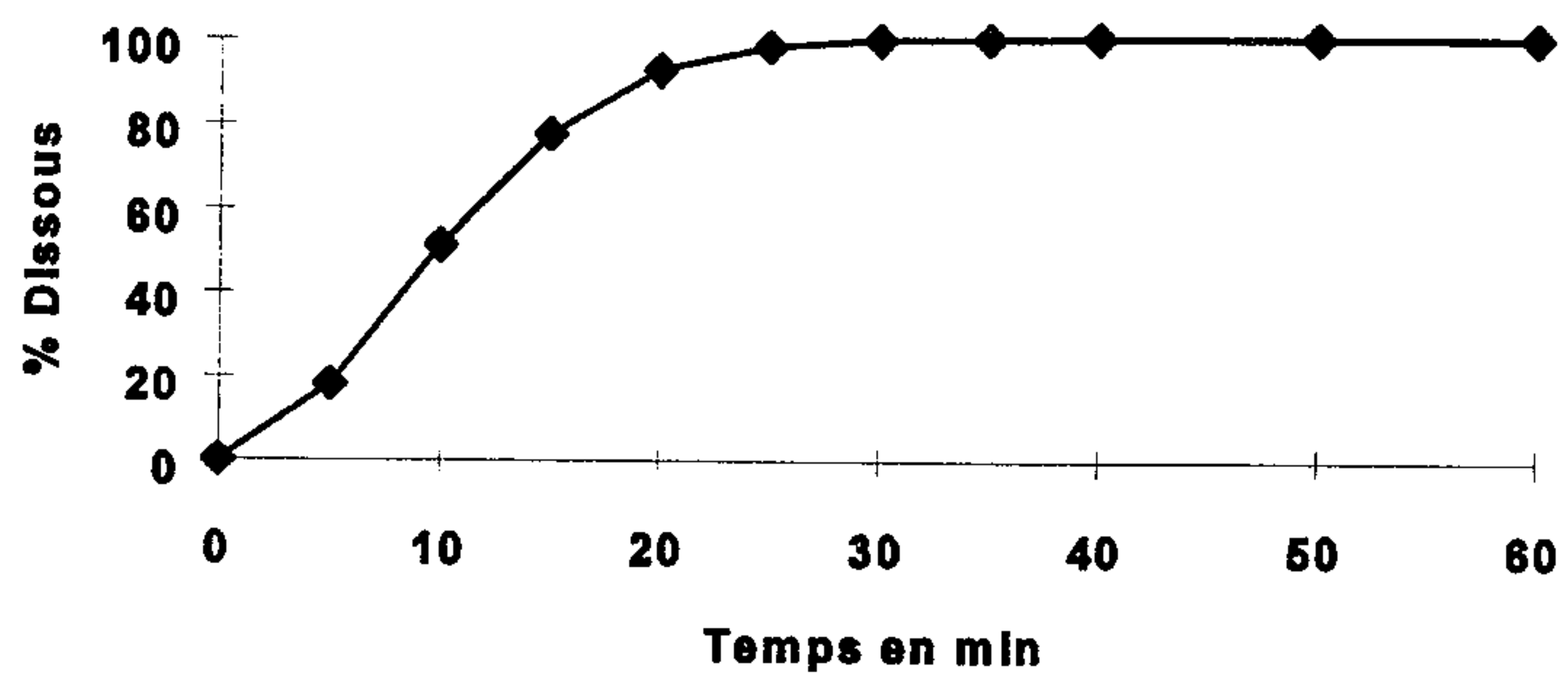


Figure 2

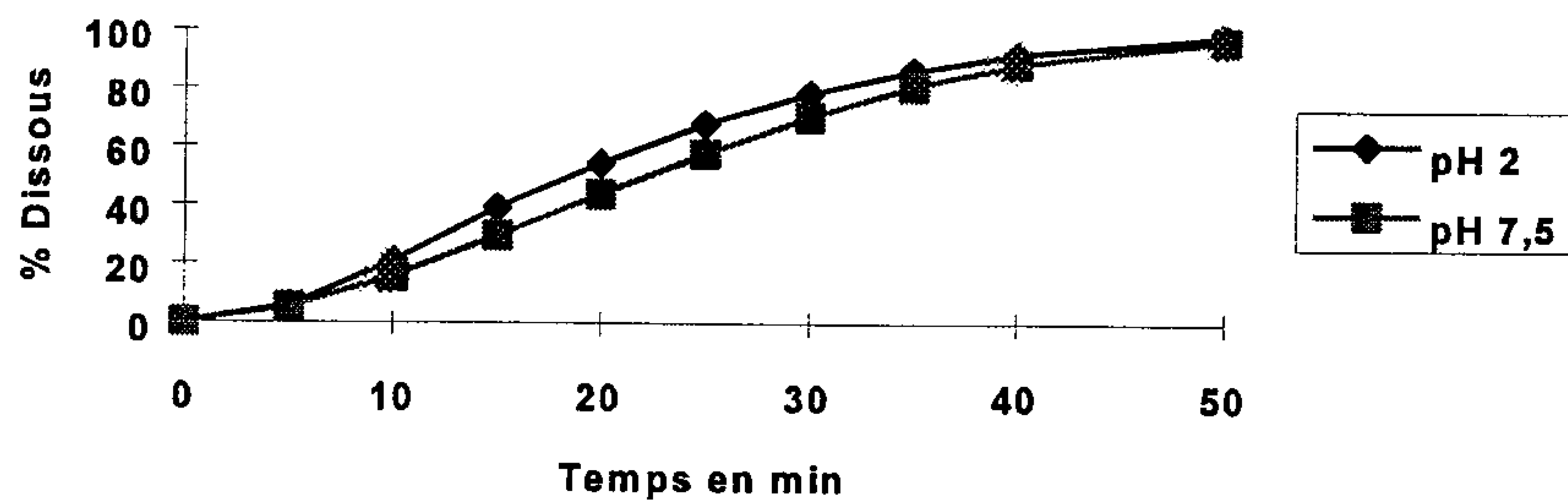


Figure 3

