

Brevet N°

du 18 août 1981

Titre délivré : 14 AVR. 1982

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Intellectuelle  
LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue, à NEW-YORK, N.Y. 10154, Etats-Unis d'Amérique, représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire

dépose(nt) ce dix-huit août 1981 quatre-vingt-un à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : "Capsule analgésique alcaline".

2. la délégation de pouvoir, datée de NEW-YORK, N.Y. le 12 août 1981  
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;  
4. // planches de dessin, en deux exemplaires;  
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 18 août 1981

~~Je soussigné, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'invention(s) est (sont) /~~

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de brevet déposée(s) en (7) aux Etats-Unis d'Amérique le 18 août 1980 (No. 179.191) et le 18 juin 1981 (No. 273.015)

au nom de l'inventeur domicile élu(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg 35, bld. Royal

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)

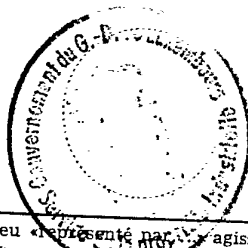
Le mandataire

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

18 août 1981

à 15 heures



Pr. le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes,  
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu d'être représenté par un agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresse — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

## Déclaration du Titulaire

du brevet d'invention No 83 559 du 18 août 1981  
au nom de: BRISTOL-MYERS COMPANY

pour: " Capsule analgésique alcaline."

La présente déclaration est destinée à servir de

### NOTICE CORRECTIVE

des documents descriptifs et à être conservée dans le dossier du susdit brevet, aux fins de faire constater les erreurs mentionnées ci-après aux tiers. Copie de la présente déclaration pourra être annexée soit au titre officiel du brevet, soit à toute copie du brevet, soit encore à tout document de priorité.

Luxembourg, le 16 décembre 1981

Pour le titulaire  
le mandataire

Jacques de Muyser

### Lecture rectifiée:

Voir annexe.

La présente notice rectificative, n'engageant  
pas la responsabilité du Service de la  
propriété industrielle,  
fut remise le 16 DEC. 1981



## NOTICE "CORRECTIVE"

- Page 11, ligne 20 : "6000 ml"  
doit se lire : "6000 ml, soit 6 g."
  - Page 11, ligne 23 : "11452,8"  
doit se lire : "11458,8"
  - Page 11, ligne 25 : "24,000"  
doit se lire : "24.000"
  - Page 11, ligne 26 : "3,960"  
doit se lire : "3.960"
  - Page 11, ligne 27 : "160"  
doit se lire : "120"
  - Page 11, ligne 28 : "28,080"  
doit se lire : "28.080"
  - Page 17, ligne 18 : "1.000 ml"  
doit se lire : "1000 ml, soit 1 g"
  - Page 17, ligne 21 : "21.265,2"  
doit se lire : "21.267,2"
  - Page 17, ligne 33 : "704,20"  
doit se lire : "522,20"
- 

REVENTICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / du / modèle / d'utilité /

En/ Aux ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 18 août 1980

Du 18 juin 1981

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de : BRISTOL-MYERS COMPANY

pour : "Capsule analgésique alcaline".

# MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

## BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

BRISTOL-MYERS COMPANY

p o u r

Capsule analgésique alcaline.

-----

La présente invention concerne un produit présenté en capsules qui contient une combinaison d'Aspirine comme principe analgésique actif et une substance alcaline. On sait depuis longtemps que l'administration simultanée de l'Aspirine et d'une substance alcaline offre certains avantages. L'un de ceux-ci est que la présence de la substance alcaline accélère l'absorption de l'Aspirine dans le flux sanguin. Un second avantage est que la substance alcaline tend à atténuer l'irritation éventuelle de la muqueuse gastro-intestinale que l'Aspirine peut susciter chez certains patients.

Malgré ces avantages reconnus de l'administration simultanée de l'Aspirine et d'une substance alcaline, l'incorporation de ces deux principes en une dose unique suscite des difficultés. L'Aspirine est hydrolysée en acide salicylique par la substance alcaline en présence d'humidité et perd ainsi une partie de son pouvoir analgésique. Lorsque le produit est présenté en comprimés, on a essayé de le stabiliser en façonnant les comprimés en deux couches dont l'une contient l'Aspirine et l'autre contient la substance alcaline. Cette mesure s'est révélée relativement efficace pour donner des comprimés stables, c'est-à-dire dont l'Aspirine n'est pas facilement hydrolysée.

Il est désirable aussi de pouvoir administrer des médicaments à base d'Aspirine sous forme de capsules aux patients pour qui l'ingestion d'un comprimé est difficile parce qu'il est généralement admis que les capsules sont plus faciles à avaler que les comprimés. Ceci est particulièrement vrai lorsque la dose unitaire d'Aspirine est relativement importante. En outre, les comprimés contenant de l'Aspirine se dissolvent parfois dans la bouche avec un arrière-goût souvent perçu comme désagréable. Cet inconvénient est généralement évité par l'administration sous forme de capsules.

On a déjà essayé de préparer des médicaments contenant de l'Aspirine en mélange avec une substance alcaline dans des capsules pour bénéficier des avantages de ce mode d'administration. Toutefois, lorsque l'Aspirine et la substance alcaline sont mélangées sous forme de poudres ou de granules et présentées en capsules, le produit obtenu n'a pas la stabilité requise en raison de la présence d'humidité et du contact intime entre l'Aspirine et la substance alcaline.

L'invention a pour objet une forme dosée de médicament contenant de l'Aspirine et des substances alcalines qui manifeste la stabilité requise et la vitesse de réaction voulue avec l'acidité de l'estomac. La forme dosée est présentée sous forme de capsule dure ou molle contenant la substance alcaline préalablement façonnée en un petit comprimé introduit dans la capsule, outre un mélange granulaire ou pulvérulent contenant la quantité nécessaire d'Aspirine. Les capsules sont préparées par remplissage d'abord au moyen du comprimé de substance alcaline, puis au moyen du mélange d'Aspirine. De la sorte, la substance alcaline est maintenue effectivement distincte du mélange contenant l'Aspirine, de sorte que le contact reste minime. Le contact n'a lieu qu'à la surface du petit comprimé de substance alcaline. Ceci atténue beaucoup les risques d'une hydrolyse importante de l'Aspirine par la substance alcaline.

L'invention a donc pour but de procurer une capsule contenant de l'Aspirine et une substance alcaline qui soit stable, c'est-à-dire que l'hydrolyse de l'Aspirine par la substance alcaline est fortement atténuée.

D'autres buts de l'invention et divers de ses avantages ressortent de la description qui en est donnée ci-après.

L'invention a pour objet des capsules contenant des compositions analgésiques dont le principe analgésique actif est normalement instable. Plus particulièrement, elle a pour objet des capsules contenant de l'Aspirine comme unique principe analgésique actif. En outre, elle a pour objet des capsules contenant des compositions analgésiques qui contiennent d'autres analgésiques en plus de l'Aspirine, outre des compositions contenant d'autres principes pharmaceutiquement actifs avec ou sans analgésique autre que

l'Aspirine. Elle a donc pour objet des doses analgésiques stables présentées sous forme de capsules contenant une composition analgésique contenant une quantité sensible d'Aspirine et une substance alcaline.

Le petit comprimé alcalin faisant partie de la composition analgésique de l'invention peut comprendre une ou plusieurs substances alcalines. Il peut comprendre, en outre, d'autres constituants compatibles avec la substance alcaline.

Aux fins de l'invention, par "mélange d'Aspirine", il convient d'entendre la fraction pulvérulente et/ou granulaire de la composition qui contient l'Aspirine, mais qui peut également comprendre d'autres agents pulvérulents ou granulaires compatibles. Par "comprimé alcalin", il y a lieu d'entendre le petit comprimé qui contient la substance alcaline, mais qui peut également contenir d'autres constituants compatibles. Sauf indication contraire, les pourcentages sont exprimés en poids sur la base du poids total du produit contenu dans la capsule.

#### Mélange d'Aspirine

Le constituant pondéralement principal du mélange d'Aspirine est habituellement l'Aspirine. Celle-ci est habituellement présentée sous forme de poudre ou de granules pouvant varier beaucoup par la granulométrie. Typiquement, les particules s'échelonnent d'environ 100% traversant le tamis à mailles de 1,68 mm à environ 100% traversant le tamis à mailles de 0,177 mm, bien que l'Aspirine "micronisée" d'une granulométrie d'environ 0,044 mm convienne aussi.

La quantité d'Aspirine contenue dans chaque capsule varie avec le régime d'administration. Par exemple, si les capsules sont administrées au nombre de quatre à la fois, la quantité d'Aspirine de chacune peut atteindre à

peine 81 mg. D'ordinaire, il est à prévoir d'administrer deux capsules à la fois, auquel cas chacune contient au moins 325 mg d'Aspirine. Il est cependant évident que le régime d'administration dépend de l'état du patient et est laissé à l'appréciation du médecin.

L'invention a aussi pour objet des capsules d'Aspirine extra-fortes dont chacune contient au moins 400 mg d'Aspirine. Une telle quantité d'Aspirine contenue dans un comprimé avec une substance alcaline rendrait le comprimé trop volumineux pour une ingestion commode. Toutefois, la même quantité de principe actif dans une capsule conforme à l'invention constitue une forme dosée beaucoup plus facile à avaler.

La quantité d'Aspirine qui peut être contenue dans la capsule n'est pas critique et la limite supérieure n'est imposée que par la possibilité d'avaler une capsule ayant une dimension suffisante pour contenir cette quantité. En pratique, la quantité d'Aspirine excède rarement 650 mg par capsule. Toutefois, une capsule ne contient d'ordinaire pas plus de la dose quotidienne recommandée d'Aspirine.

Dès lors, dans une forme de réalisation préférée de l'invention, chaque capsule contient environ 160 à environ 650 mg et de préférence environ 325 à environ 650 mg d'Aspirine. Dans une forme de réalisation spécialement efficace, une capsule contient environ 400 à 500 mg d'Aspirine.

Lorsque le mélange d'Aspirine contient d'autres principes pharmaceutiquement actifs et en particulier d'autres analgésiques, la quantité d'Aspirine contenue dans chaque capsule peut être plus faible que celle indiquée ci-dessus. Toutefois, comme déjà indiqué, le principe de l'invention ne réside pas dans la quantité d'Aspirine, mais dans

la stabilité de la forme dosée.

Le mélange d'Aspirine peut également contenir des excipients courants compatibles avec l'Aspirine et classiques en pharmacie, par exemple de l'amidon, de l'amidon modifié (par exemple celui vendu sous la marque déposée "Sta-Rx"), de la cellulose microcristalline (Avicel), du carboxyméthyl-amidon sodique (Explotab ou Primojel).

La quantité d'excipient dans chaque capsule peut dépendre de la quantité d'Aspirine et du format de la capsule. Normalement, la quantité d'excipient dans chaque capsule est d'environ 0 à 50% et de préférence d'environ 5 à 25% en poids, sur la base du poids d'Aspirine dans le mélange.

Le mélange d'Aspirine peut également contenir un lubrifiant facilitant l'écoulement de la poudre ou des granules pendant le remplissage. Différents lubrifiants bien connus du spécialiste peuvent être utilisés. On peut citer, par exemple, les silicones liquides (par exemple le polydiméthylsiloxane), le fumée de dioxyde de silicium (par exemple le Cab-O-Sil M-5), les huiles minérales légères et le polyoxyéthylèneglycol (Carbowax 400).

La quantité de lubrifiant dans le mélange d'Aspirine dépend de la quantité d'Aspirine en présence. Normalement, la quantité de lubrifiant dans chaque capsule est d'environ 0 à 5% et de préférence d'environ 0,25 à 4,0% en poids, sur la base du poids d'Aspirine dans le mélange.

En plus de l'Aspirine, d'autres principes pharmaceutiquement actifs peuvent être contenus dans le mélange d'Aspirine. Ces autres principes peuvent être d'autres analgésiques, des analgésiques synergiques, des antihistaminiques, des décongestionnants et des antitussifs. Des exemples de tels autres principes pharmaceutiquement actifs sont l'acétaminophène, la caféine, le maléate de

chlorophéniramine, le chlorhydrate de phénylpropanolamine, le dextrométhorphan, la codéine et des agents tensio-actifs comme le laurylsulfate de sodium, la polyvinylpyrrolidone et le monooléate de polyoxyéthylène(20)sorbiton (Tween 80).

#### Comprimé alcalin

Le comprimé alcalin utilisé suivant l'invention est un petit comprimé dont les dimensions permettent de le faire tomber aisément dans une capsule d'un numéro convenant aux fins de l'invention, par exemple n° 0, 1 ou 2. Les capsules peuvent être faites de gélatine dure ou molle, la préférence étant donnée à la gélatine dure. Les comprimés alcalins comprennent habituellement une ou plusieurs substances alcalines amenées par granulation par voie humide sous forme de granules faciles à presser en comprimés. Diverses substances alcalines convenant à cette fin sont connues. Ce sont notamment des substances telles que le carbonate de magnésium, le carbonate de calcium, le bicarbonate de sodium, le glycinate d'aluminium, l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de magnésium, le trisilicate de magnésium et l'oxyde de magnésium, de même que toute combinaison contenant une ou plusieurs de ces substances.

La quantité de substance alcaline comme constituant unique ou comme combinaison de constituants alcalins n'est pas critique, pour autant qu'elle puisse être façonnée en un comprimé de la dimension voulue. En règle générale, la quantité de substance alcaline varie dans un intervalle étendu, habituellement en relation avec la quantité d'Aspirine dans le mélange d'Aspirine. Normalement, la quantité de substance alcaline dans le comprimé est d'environ 20 à 150% et de préférence d'environ 30 à 100% en poids, sur la base du poids de l'Aspirine dans chaque capsule.

Pour bénéficier pleinement de la substance alca-

line pour ce qui est de son effet sur la vitesse d'absorption de l'Aspirine, il est important qu'elle se désagrège rapidement. Des vitesses de désagréation exceptionnellement favorables sont atteintes lorsque la substance alcaline consiste en une combinaison de carbonate de magnésium et de carbonate de calcium. Suivant un aspect préféré de l'invention, la substance alcaline sous forme de combinaison de carbonate de magnésium et de carbonate de calcium est contenue dans la fraction alcaline et est présente dans la capsule en quantité d'environ 45 à 55% en poids, sur la base du poids de l'Aspirine contenue dans la capsule. Le rapport pondéral du carbonate de calcium au carbonate de magnésium peut également varier quelque peu, mais il est d'habitude de 1:1 à environ 3:1. Les quantités et natures des substances alcalines dans la capsule ne sont pas critiques à la condition que la fonction désirée soit assurée lors de l'administration.

Les quantités relatives de composé oxygéné du magnésium (c'est-à-dire d'oxyde de magnésium et/ou d'hydroxyde de magnésium), de carbonate de magnésium et de carbonate de calcium peuvent varier quelque peu. Sur la base du poids d'Aspirine dans chaque capsule, les intervalles ci-après sont admissibles: composé oxygéné du magnésium environ 2 à 20%; carbonate de magnésium environ 2 à 10% et carbonate de calcium environ 5 à 20%. Suivant un aspect préféré de l'invention, ces quantités sont: composé oxygéné du magnésium 7,6%; carbonate de magnésium 4,8% et carbonate de calcium 19,1%.

Le composé oxygéné du magnésium peut être ajouté au mélange alcalin préalablement granulé sous forme d'oxyde de magnésium, d'hydroxyde de magnésium ou d'une combinaison des deux. Comme la granulation nécessite d'humecter au

moyen d'eau le mélange préalablement granulé, l'oxyde de magnésium éventuellement utilisé est converti pour tout ou partie en hydroxyde de magnésium.

Il est avantageux aussi d'incorporer un agent de désagrégation au comprimé alcalin pour accélérer sa désagrégation dans l'estomac. Différentes substances assurant cette fonction dans les comprimés sont connues. Ce sont notamment l'amidon de maïs, l'amidon de pomme de terre, l'amidon de froment, les amidons modifiés (par exemple Sta-Rx) et le carboxyméthyl-amidon sodique (par exemple Primojel). D'ordinaire, ces substances sont contenues dans le comprimé alcalin en quantité d'environ 5 à 20 ou 25% en poids, sur la base du poids total du comprimé alcalin.

D'autres constituants peuvent être ajoutés au comprimé alcalin pour améliorer ses caractéristiques physiques ou organoleptiques ou faciliter son façonnage. Par exemple, un acide organique tel que l'acide citrique peut être ajouté pour augmenter la dureté du comprimé alcalin et faciliter ainsi sa manipulation. De même, un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique ou une silicone liquide peuvent être ajoutés pour faciliter le façonnage de l'alcali en comprimés.

Les produits conformes à l'invention peuvent être préparés suivant différents procédés connus. Suivant un mode de réalisation préféré, le comprimé alcalin est préparé par mélange jusqu'à homogénéité d'un agent de désagrégation tel que l'amidon de maïs avec la ou les substances alcalines. Ce mélange est ensuite humecté avec un milieu aqueux chaud (comme de l'eau désionisée ou distillée). Si la chose est désirée, l'acide organique, comme l'acide citrique, peut être ajouté à la solution également. Le mélange humide résultant est séché et passé au tamis à secous-

ses dont les mailles ont la dimension désirée pour donner des granules. D'autres excipients comme des lubrifiants peuvent être ajoutés, après quoi les granules sont pressés en comprimés.

Le comprimé alcalin est dimensionné de manière à contenir le poids maximum dans le volume minimum pour être introduit aisément dans une capsule de gélatine, par exemple n° 0. A cette fin, le comprimé alcalin est façonné en sphéroïde ou quasi sphéroïde dont la dimension diagonale n'est pas supérieure au diamètre de l'embouchure de la capsule. D'habitude, le plus grand diamètre du comprimé est d'environ 5,72 à 6,10 mm, mais peut être d'environ 5,33 à 6,48 mm pour une capsule n° 0.

En raison de la difficulté de presser des granules en un comprimé réellement sphéroïdal suivant la forme de réalisation préférée de l'invention, on utilise un poinçon arrondi modifié profond. On obtient ainsi un granule sphéroïdal modifié ayant la forme d'un cylindre terminé par un dôme supérieur et un dôme inférieur. Dans ce cas, la dimension importante est le diamètre en coupe longitudinale du sommet d'un côté vertical au bas de l'autre côté vertical. Un diamètre convenable est d'environ 5,33 à 5,72 ou 6,22 mm.

Après avoir été façonnés, les comprimés alcalins sont amenés à un poste de remplissage auquel ils sont introduits dans un corps de capsule, après quoi la capsule contenant le comprimé alcalin est amenée à un second poste, où elle reçoit le mélange d'Aspirine en poudre. Après l'introduction du mélange d'Aspirine en poudre, la capsule est fermée au moyen de sa moitié supérieure et le produit est achevé.

Les capsules utilisées aux fins de l'invention peuvent être les capsules de gélatine habituelles. Elles peuvent

avoir différentes dimensions, mais d'habitude elles sont du n° 0, 1, 2 ou 3. Comme il est intéressant que l'Aspirine soit rapidement absorbée dans le flux sanguin, il est avantageux d'utiliser une capsule qui se dissout elle-même vite. Il est dès lors favorable d'incorporer à la gélatine constituant la capsule environ 10% en poids de carbonate de calcium, sur la base du poids total de la capsule.

L'invention est davantage illustrée sans être limitée par les exemples suivants.

EXEMPLE 1.-

Formule CL 1561-61

| Quantité<br>unitaire<br>mg/capsule | Constituants |                                       | Quantité pour<br>60.000 capsules<br>g |
|------------------------------------|--------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                                    | n°           | Nature                                |                                       |
|                                    |              | <u>Fraction I Comprimé alcalin</u>    |                                       |
| 50,00                              | 1            | Carbonate de magnésium                | 3.000                                 |
| 120,00                             | 2            | Carbonate de calcium                  | 7.200                                 |
| 2,50                               | 3            | Acide citrique anhydre                | 150                                   |
| 18,00                              | 4            | Amidon de maïs                        | 1.080                                 |
|                                    | 5            | Eau désionisée ou distillée           | 6.000 ml                              |
| 190,50                             |              |                                       |                                       |
| <u>0,38</u>                        | 6            | Stéarate de magnésium                 | <u>22,8</u>                           |
| 190,88                             |              |                                       | 11.452,8                              |
|                                    |              | <u>Fraction II Mélange d'Aspirine</u> |                                       |
| 400,00                             | 7            | Aspirine 0,177 mm                     | 24,000                                |
| 66,00                              | 8            | Sta-Rx 1500 <sup>1</sup>              | 3,960                                 |
| <u>2,00</u>                        | 9            | Cab-O-Sil <sup>2</sup>                | <u>160</u>                            |
|                                    |              |                                       | 28,080                                |
| 468,00                             |              | poids de mélange d'Aspirine           |                                       |
| <u>190,38</u>                      |              | poids de comprimé alcalin             |                                       |
| 658,88                             |              | poids total de la capsule (net)       |                                       |

<sup>1</sup> Sta-Rx 1500 - amidon modifié

<sup>2</sup> Cab-O-Sil - dioxyde de silicium colloïdal M-6

## Mode opératoire

### Fraction I - Comprimé alcalin

- (a) On mélange ensemble pendant cinq minutes les constituants 1, 2 et 4, à savoir le carbonate de magnésium, le carbonate de calcium et l'amidon de maïs.
- (b) On dissout le constituant 3, à savoir l'acide citrique, dans la quantité totale d'eau maintenue à 100°C.
- (c) On ajoute la solution préparée en (b) au mélange préparé en (a) dans un mélangeur et on travaille le tout pendant 10 minutes.
- (d) On fait passer le produit obtenu en (c) dans un broyeur Tornado.
- (e) On sèche le produit obtenu en (d) dans un séchoir à lit fluidisé jusqu'à une teneur maximale en humidité de 0,5%, la température d'admission du séchoir étant de 80 à 90°C et sa température de sortie étant de 40 à 50°C.
- (f) On fait passer le produit du stade (e) au tamis oscillant à mailles de 2,00 mm et on recueille les granules. On ajoute le stéarate de magnésium comme lubrifiant et on presse le tout en comprimés semi-sphéroïdaux.

Pour préparer les comprimés semi-sphéroïdaux au moyen du mélange obtenu en (f), on utilise un poinçon creux profond modifié de 5,56 mm. On obtient ainsi des comprimés alcalins de 190,88 mg. L'épaisseur du comprimé est d'environ 5,46 à 5,59 mm.

### Fraction II - Mélange d'Aspirine

- (a) On mélange pendant quinze minutes, dans un mélangeur en V, les constituants 7, 8 et 9, à savoir l'Aspirine, le Sta-Rx 1500 et le Cab-O-Sil. Avant de l'utiliser, on sèche le Sta-Rx 1500 à l'étuve pendant deux heures à 52-66°C pour stabiliser sa teneur en humidité à un maximum de 5%. On utilise le mélange résultant pour remplir les capsules.

On utilise des capsules de gélatine n° 0. On laisse tomber dans la moitié inférieure (corps) un comprimé alcalin préparé comme indiqué ci-dessus. On peut utiliser un poinçon pour assurer que le comprimé est amené au fond de la capsule. On introduit ensuite environ 468 mg du mélange d'Aspirine, puis on applique la moitié supérieure (coiffe) de la capsule.

#### EXEMPLE 2.-

En appliquant un mode opératoire semblable à celui de l'exemple 1, on prépare des capsules de la constitution suivante:

| <u>CL 1565-25</u>       |                        |                           |
|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| <u>Comprimé alcalin</u> | <u>mg par comprimé</u> | <u>g par lot (30.000)</u> |
| Carbonate de magnésium  | 50                     | 1.500                     |
| Carbonate de calcium    | 100                    | 3.000                     |
| Amidon de maïs          | 18                     | 540                       |
| Acide citrique          | 2,5                    | 75                        |
|                         | <u>170,5</u>           | <u>5.115</u>              |

On utilise 3.000 ml d'eau à 100°C pour dissoudre l'acide citrique et préparer le lot en vue de la granulation et du façonnage en comprimés. La teneur en humidité de la substance alcaline est au maximum de 0,5%.

On utilise les granules pour préparer deux séries de comprimés alcalins d'un poids d'environ 170,5 mg, mais façonnés avec des poinçons différents, à savoir le poinçon concave normal de 6,35 mm et le poinçon concave normal de 5,56 mm, respectivement, chaque comprimé ayant un temps de désagrégation de 20 secondes. On utilise les comprimés résultants pour préparer les capsules ci-après.

(A) Formule CL 1565-25A

|                                               |              |    |
|-----------------------------------------------|--------------|----|
| Aspirine 0,42 mm                              | 325          | mg |
| Sta-Rx 1500                                   | 100          | mg |
| Comprimés alcalins convexes normaux 5,56 mm : | <u>170,5</u> | mg |
|                                               | 595,5        | mg |

On remplit à la main des capsules n° 0 (blanches).

(B) Formule CL 1565-25B

|                                               |              |    |
|-----------------------------------------------|--------------|----|
| Aspirine 0,42 mm                              | 325          | mg |
| Sta-Rx 1500                                   | 100          | mg |
| Comprimés alcalins convexes normaux 6,35 mm : | <u>170,5</u> | mg |
|                                               | 595,5        | mg |

On remplit à la main des capsules n° 0 (blanches).

EXEMPLE 3.-

Granules alcalins (CL 1565-42)

En appliquant un mode opératoire semblable à celui indiqué ci-dessus pour les granules alcalins, on prépare les granules suivants:

| <u>Granules alcalins</u> | <u>mg par comprimé</u> | <u>Poids du lot</u><br><u>kg</u> |
|--------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Carbonate de magnésium   | 50                     | 10,000                           |
| Carbonate de calcium     | 100                    | 20,000                           |
| Acide citrique           | 2,5                    | 0,500                            |
| Amidon                   | 18                     | 3,600                            |
| Eau à 100°C qs           | _____                  | _____                            |
|                          | 170,5                  | 34,100                           |

On utilise 40 litres d'eau pour préparer les granules. Ceux-ci ont une teneur en humidité de 0,1 à 0,2% après séchage.

On façonne les comprimés alcalins par mélange des granules ci-dessus avec de la silicone liquide 360 et du stéarate de magnésium, comme précisé ci-après.

Formule 1565-44

|                              | <u>Poids en g</u> |
|------------------------------|-------------------|
| Granules alcalins CL 1565-42 | 1.705,0           |
| Silicone liquide 360         | 8,525             |
| Stéarate de magnésium        | <u>1,705</u>      |
|                              | 1.715,230         |

On presse le mélange en comprimés avec un poinçon sphéroïdal spécial de 5,56 mm. Chaque comprimé a un poids d'environ 171,5 mg et une épaisseur de 5,21 à 5,33 mm.

On utilise ces comprimés pour préparer deux séries de capsules identifiées par les indications CL 1565-44A et CL 1565-44B. On dépose un comprimé dans chaque capsule de gélatine n° 0, puis on ajoute le mélange d'Aspirine. Les formules des différents produits sont les suivantes :

CL 1565-44A

|                             | <u>Poids en g</u> |
|-----------------------------|-------------------|
| Comprimé alcalin CL 1565-44 | 0,1715            |
| Aspirine 0,42 mm            | 0,3250            |
| Sta-Rx 1500                 | 0,2195            |
| Silicone liquide 360        | <u>0,0050</u>     |
|                             | 0,7210            |

CL 1565-44B

|                                  | <u>Poids en g</u> |
|----------------------------------|-------------------|
| Comprimé alcalin CL 1565-44      | 0,1715            |
| Aspirine granulée à 10% d'amidon | 0,3611            |
| Sta-Rx 1500                      | 0,1834            |
| Silicone liquide 360             | <u>0,0050</u>     |
|                                  | 0,7210            |

On exécute l'expérience ci-après pour montrer que la stabilité du produit de l'invention contenant un comprimé alcalin et un mélange d'Aspirine dans une capsule l'emporte sur celle du même produit qui ne diffère que par le fait que

la substance alcaline est contenue dans la capsule sous forme de granules et non de comprimé.

On conserve à 60°C dans une humidité relative de 60% pendant environ 88 heures des lots de capsules CL 1565-44A et CL 1565-44B du type décrit ci-dessus et CL 1565-44D.

Les capsules CL 1565-44A et B contiennent le comprimé alcalin formé de 50 mg de  $MgCO_3$  et de 100 mg de  $CaCO_3$ . Les capsules CL 1565-44D contiennent des granules alcalins de même constitution.

Les capsules CL 1565-44A contiennent 5 g d'Aspirine de 0,42 mm et les capsules CL 1565-44B contiennent 5 g d'Aspirine 12/50.

La formule des capsules CL 1565-44D est la suivante:

CL 1565-44D

|                                  | <u>g par capsule</u> |
|----------------------------------|----------------------|
| Aspirine granulée à 10% d'amidon | 0,3611               |
| Granules alcalins CL 1565-52     | 0,1705               |
| Sta-Rx 1500                      | 0,1309               |
| Silicone liquide 360             | <u>0,0050</u>        |
|                                  | 0,6675               |

On évalue la stabilité des différents produits par détermination de la teneur totale en acide salicylique après conservation. Les résultats sont rassemblés au tableau ci-après.

T A B L E A U

Quantité totale d'acide salicylique en mg par capsule

|             | <u>Etat initial</u> | <u>Après 88 heures à 60°C dans 60% HR</u> |
|-------------|---------------------|-------------------------------------------|
| CL 1565-44A | 0,3                 | 1,2                                       |
| CL 1565-44B | 0,2                 | 1,1                                       |
| CL 1565-44D | 0,7                 | --*                                       |

\* Capsule complètement détériorée.

## Résumé des observations

1. Les capsules contenant les granules alcalins sont complètement détériorées.

2. Les résultats n'indiquent pas de différence significative entre les capsules contenant l'Aspirine de 0,42 mm et celles contenant l'Aspirine granulée à 10% d'amidon.

### EXEMPLE 4.-

#### Formule CL 1565-83A

| Quantité<br>unitaire<br>mg/capsule    | Constituants |                                                                                                    | Quantité pour<br>120.000 capsules<br>g |
|---------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                       | n°           | Nature                                                                                             |                                        |
| <u>Fraction I Comprimé alcalin</u>    |              |                                                                                                    |                                        |
| 23,90                                 | 1            | Carbonate de magnésium                                                                             | 2.868                                  |
| 95,60                                 | 2            | Carbonate de calcium                                                                               | 11.473,0                               |
| 38,24                                 | 3            | Oxyde de magnésium                                                                                 | 4.588,8                                |
| 2,87                                  | 4(a)         | Amidon (intérieur)                                                                                 | } 2.294,4                              |
| 16,25                                 | 4(b)         | Amidon (extérieur)                                                                                 |                                        |
| <u>          </u>                     | 5            | Eau désionisée ou distillée                                                                        | 1.000 ml                               |
| 176,86                                |              |                                                                                                    |                                        |
| <u>0,35</u>                           | 6            | Stéarate de magnésium                                                                              | <u>42,0</u>                            |
| 177,21                                |              |                                                                                                    | 21.265,2                               |
| <u>Fraction II Mélange d'Aspirine</u> |              |                                                                                                    |                                        |
| 20,00<br>intervalle<br>(10-30)        | 7            | Amidon modifié Sta-Rx 1500<br>(séché)                                                              | 2.400                                  |
| 2,00<br>intervalle<br>(2-5)           | 8            | Diméthylpolysiloxane liquide<br>type médical 360<br>$360 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ | 240,0                                  |
| 0,20                                  | 9            | Monooléate de polyoxyéthylène-<br>(20)sorbitan (Tween 80)                                          | 24,0                                   |
| <u>500,00</u>                         | 10           | Aspirine, 0,177 mm                                                                                 | <u>60.000</u>                          |
| 704,20                                |              |                                                                                                    | 62,664                                 |

### Mode opératoire

#### A. Granules alcalins

(a) On introduit les constituants 1, 2 et 3, à savoir

le carbonate de magnésium, l'oxyde de magnésium et le carbonate de calcium, dans un mélangeur à lames hélicoïdales.

(b) On ajoute l'amidon interne (4a) à l'eau bouillante (100°C) pour hydrolyser l'amidon.

(c) On mélange intimement le produit du stade (b) avec celui du stade (a).

(d) On ajoute le reste de l'amidon (amidon extérieur 4b) au produit du stade (c) et on mélange pendant 5 minutes.

(e) On fait passer le produit du stade (d) dans un broyeur Tornado muni d'un tamis de 19 mm.

(f) On sèche le produit du stade (e) dans un séchoir à lit fluidisé jusqu'à une teneur en humidité de 1 à 3% au maximum.

(g) On fait passer les granules séchés (f) dans un tamis oscillant à mailles de 1,68 mm.

(h) On ajoute le stéarate de magnésium (6) qu'on incorpore à l'aide d'un mélangeur en V.

#### B. Comprimés alcalins

On presse les granules ci-dessus à l'aide d'un poinçon sphérique spécial de 5,56 mm pour obtenir des comprimés de 177,2 mg ayant une épaisseur de 5,72 mm et une dimension diagonale de  $6,22 \pm 0,13$  mm. Le temps de désagrégation de ce comprimé est de 10 à 30 secondes.

#### C. Mélange d'Aspirine

On introduit l'Aspirine (10) et le Sta-Rx (7) dans un mélangeur à lames hélicoïdales. On mélange entre eux les constituants 8 et 9, à savoir la silicone liquide et le Tween 80, et on pulvérise le tout sur le mélange d'Aspirine et Sta-Rx 10, puis on travaille le nouveau mélange pendant 10 minutes.

#### D. Capsules finies

A l'aide d'une machine semi-automatique (à savoir

Elanco 85) ou automatique rapide (à savoir H&K 1200) à remplir des capsules, on introduit un comprimé alcalin dans une capsule de gélatine n° 0 ouverte vide en utilisant un accessoire d'alimentation. On ajoute ensuite la quantité voulue (522,2 mg) de mélange d'Aspirine et on ferme la capsule.

#### Essai de capacité de consommation d'acide

On fait réagir des comprimés alcalins préparés comme dans l'exemple 4 (CL 1565-83A) avec de l'acide chlorhydrique 0,1 N de manière à mesurer la capacité de consommation d'acide totale. La valeur trouvée est de  $4,3 \pm 0,2$  milliéquivalents, alors que la valeur théorique est de 4,3 milliéquivalents. Au contraire, un comprimé analogue (190 mg) contenant 50 mg de carbonate de magnésium et 120 mg de carbonate de calcium a une capacité de consommation d'acide de 3,4 milliéquivalents seulement, la mesure étant effectuée de même.

Bien que divers modes et détails de réalisation aient été décrits pour illustrer l'invention, il va de soi que celle-ci est susceptible de nombreuses variantes et modifications sans sortir de son cadre.

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

1.- Dose unitaire sous forme de capsule, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un comprimé alcalin et un mélange d'Aspirine, le mélange d'Aspirine étant contenu dans la capsule sous forme de poudre ou de granules.

2.- Dose unitaire sous forme de capsule suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le comprimé alcalin a une épaisseur d'environ 5,33 à 6,22 mm.

3.- Dose unitaire sous forme de capsule suivant la revendication 2, caractérisée en ce que le comprimé a la forme d'un sphéroïde ou d'un quasi-sphéroïde.

4.- Dose unitaire sous forme de capsule suivant la revendication 2, caractérisée en ce que l'Aspirine est présente dans la capsule en quantité d'environ 160 à 650 mg par capsule.

5.- Dose unitaire sous forme de capsule suivant la revendication 4, caractérisée en ce que la quantité de substance alcaline dans la capsule est d'environ 20 à 150% en poids sur la base du poids total d'Aspirine dans la capsule.

6.- Dose unitaire sous forme de capsule suivant la revendication 2, caractérisée en ce que l'Aspirine est présente dans la capsule en quantité d'environ 400 à 500 mg par capsule.

7.- Dose unitaire sous forme de capsule suivant la revendication 6, caractérisée en ce que la quantité de substance alcaline dans la capsule est d'environ 30 à 100% en poids, sur la base du poids total d'Aspirine dans la capsule.

8.- Dose unitaire sous forme de capsule suivant la revendication 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caractérisée en ce que le comprimé alcalin comprend un mélange de substances

alcalines.

9.- Dose unitaire sous forme de capsule suivant la revendication 8, caractérisée en ce que le mélange de substances alcalines comprend du carbonate de magnésium et du carbonate de calcium.

10.- Dose unitaire sous forme de capsule suivant la revendication 9, caractérisée en ce que le rapport pondéral du carbonate de calcium au carbonate de magnésium dans la capsule est de 1:1 à 3:1.

11.- Dose unitaire suivant la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle comprend une capsule contenant au moins un comprimé alcalin et un mélange d'Aspirine, le mélange d'Aspirine étant présent dans la capsule sous forme de poudre ou de granules, le comprimé alcalin comprenant une combinaison de carbonate de calcium, de carbonate de magnésium et d'un composé oxygéné du magnésium choisi entre l'oxyde de magnésium, l'hydroxyde de magnésium et un mélange d'oxyde de magnésium et d'hydroxyde de magnésium, la quantité d'Aspirine dans la capsule étant d'environ 325 à 650 mg.

12.- Dose unitaire suivant la revendication 11, caractérisée en ce que la quantité de substance alcaline dans la capsule est d'environ 20 à 150% en poids, sur la base du poids total d'Aspirine dans la capsule.

13.- Dose unitaire suivant la revendication 12, caractérisée en ce que la substance alcaline, sur la base du poids d'Aspirine dans la capsule, comprend:

- (a) environ 5 à 20% de carbonate de calcium;
- (b) environ 2 à 10% de carbonate de magnésium, et
- (c) environ 2 à 20% de composé oxygéné du magnésium.

14.- Dose unitaire suivant la revendication 11, caractérisée en ce que la quantité d'Aspirine dans la capsule est d'environ 400 à 650 mg.

15.- Dose unitaire suivant la revendication 14, caractérisée en ce que la quantité de substance alcaline dans la capsule est d'environ 20 à 150% en poids, sur la base du poids total d'Aspirine dans la capsule.

16.- Dose unitaire suivant la revendication 15, caractérisée en ce que la substance alcaline, sur la base du poids d'Aspirine dans la capsule, comprend :

- (a) environ 5 à 20% de carbonate de calcium;
- (b) environ 2 à 10% de carbonate de magnésium, et
- (c) environ 2 à 20% de composé oxygéné du magnésium.

17.- Dose unitaire suivant la revendication 16, caractérisée en ce que le composé oxygéné du magnésium est l'oxyde de magnésium.

18.- Dose unitaire suivant la revendication 16, caractérisée en ce que le composé oxygéné du magnésium est l'hydroxyde de magnésium.

19.- Dose unitaire suivant la revendication 16, caractérisée en ce que le composé oxygéné du magnésium est un mélange d'oxyde de magnésium et d'hydroxyde de magnésium.

20.- Dose unitaire suivant la revendication 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19, caractérisée en ce que la quantité d'Aspirine dans la capsule est d'environ 500 mg.

21.- Dose unitaire suivant la revendication 11, caractérisée en ce que la capsule contient au moins un principe pharmaceutiquement actif supplémentaire.

22.- Dose unitaire suivant la revendication 21, caractérisée en ce que le principe pharmaceutiquement actif supplémentaire est un analgésique supplémentaire.

23.- Dose unitaire suivant la revendication 21, caractérisée en ce que le principe pharmaceutiquement actif supplémentaire est un décongestionnant.

24.- Dose unitaire suivant la revendication 21,

caractérisée en ce que le principe pharmaceutiquement actif supplémentaire est un antihistaminique.

25.- Dose unitaire suivant la revendication 21, caractérisée en ce que le principe pharmaceutiquement actif supplémentaire est un mélange de décongestionnant, d'antihistaminique et d'antitussif.

26.- Procédé pour soulager la douleur et/ou la fièvre chez un patient, caractérisé en ce qu'on lui administre un nombre suffisant de doses unitaires suivant la revendication 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19 pour soulager la douleur et/ou la fièvre.