



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 652 304 A5
⑤① Int. Cl.⁴: A 61 K 31/34

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 5245/82	⑦③ Titulaire(s): Glaxo Group Limited, London W1Y (GB)
⑳ Date de dépôt: 03.09.1982	
③① Priorité(s): 04.09.1981 GB 8126786	⑦② Inventeur(s): Marriott, Alan Sinclair, Bishops Stortford/Herts (GB) MacKenzie, Andrew Roland, Hertford/Herts (GB)
㉔ Brevet délivré le: 15.11.1985	
④⑤ Fascicule du brevet publié le: 15.11.1985	⑦④ Mandataire: Moinas & Cie, Genève

⑤④ Composition pharmaceutique contenant un médicament anti-inflammatoire et de la ranitidine ou un sel de ce composé.

⑤⑦ La composition pharmaceutique contient, avec un médicament anti-inflammatoire systémique non stéroïdique, de la ranitidine ou un sel de ce composé acceptable pour l'usage pharmaceutique. Ce second composant évite les lésions de la muqueuse gastrique provoquées par le médicament anti-inflammatoire.

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un médicament anti-inflammatoire systémique non stéroïdique et de la ranitidine ou un sel de ce composé acceptable pour l'usage pharmaceutique.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le médicament anti-inflammatoire est l'aspirine, l'indométhacine, l'ibuprofène, le fenopropène, le ketoprofène, le naproxène, l'acide mefénamic, le diflunisal, le benorylate, l'azapropazone, le diclofénac, le fenbufène, la féprazone, le fenclofénac, l'acide flufenamic, le flurbiprofène, l'oxyphénbutazone, la phénylbutazone, le piroxicam, le sulindac ou le tolmetin.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un véhicule ou excipient pharmaceutique.

4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est sous une forme appropriée à l'administration orale ou rectale.

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que le médicament anti-inflammatoire est l'indométhacine ou l'ibuprofène.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient de 10 à 100 mg d'indométhacine ou de 100 à 500 mg d'ibuprofène par unité de dosage et de 10 à 200 mg de ranitidine ou d'un sel de ce composé acceptable pour l'usage pharmaceutique par unité de dosage.

7. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la ranitidine est utilisée sous la forme de son chlorhydrate.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique qui contient en tant que composants actifs un médicament anti-inflammatoire et de la ranitidine ou un sel de ce composé acceptable pour l'usage pharmaceutique.

L'invention vise, d'une manière générale, à des perfectionnements dans la composition des médicaments anti-inflammatoires.

Les médicaments anti-inflammatoires systémiques non stéroïdiques comme l'aspirine, l'indométhacine et l'ibuprofène sont connus pour leurs effets secondaires indésirables. En particulier, on sait qu'ils sont ulcérogènes et peuvent par exemple provoquer une ulcération de l'estomac lorsqu'on les administre par voie orale. Cet effet secondaire peut encore être accentué sous l'action d'autres facteurs tels que la tension. Du fait que pour certains traitements, ces composés doivent être utilisés pendant des durées prolongées, ces effets secondaires peuvent constituer un inconvénient sérieux.

Ranitidine est le nom approuvé pour la N-[2-[[[5-(diméthylamino)-méthyl]-2-furanyl]-méthyl]-thio]-éthyl-N'-méthyl-2-nitro-1,1-éthène-diamine, qui est décrite et revendiquée dans le brevet britannique N° 1565966. Il s'agit là d'un antagoniste H_2 puissant de l'histamine qui peut être utilisé dans le traitement d'états dans lesquels il y a avantage à diminuer l'acidité gastrique, en particulier dans les cas d'ulcérations gastriques et peptiques, et dans le traitement d'états allergiques et inflammatoires pour lesquels l'histamine est un médiateur connu. On a maintenant découvert qu'on pouvait amoindrir dans une mesure importante les lésions de la muqueuse de la voie gastro-intestinale provoquées par les médicaments anti-inflammatoires systémiques non stéroïdiques en administrant simultanément de la ranitidine.

L'invention concerne en conséquence une composition pharmaceutique qui contient un médicament anti-inflammatoire systémique non stéroïdique et de la ranitidine ou un sel de ce composé acceptable pour l'usage pharmaceutique.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention qui sont sous une forme convenant à l'administration orale ou rectale sont particulièrement utiles.

Les médicaments anti-inflammatoires systémiques non stéroïdiques qu'on peut utiliser dans l'invention ont également en général une activité analgésique; il peut s'agir par exemple de l'aspirine, de l'indométhacine, de l'ibuprofène, du fenopropène, du ketoprofène, du naproxène, de l'acide mefénamic, du diflunisal, du benorylate, de l'azapropazone, du diclofénac, du fenbufène, de la féprazone, du fenclofénac, de l'acide flufenamic, du flurbiprofène, de l'oxyphénbutazone, de la phénylbutazone, du piroxicam, du sulindac et du tolmetin. On peut les utiliser dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention aux proportions habituelles, par exemple de 50 mg à 1 g pour l'aspirine, de 10 à 100 mg pour l'indométhacine et de 100 à 500 mg pour l'ibuprofène, cela par unité de dosage absorbée une ou plusieurs fois par jour selon la posologie normale pour le médicament en question.

De préférence, la ranitidine sera utilisée dans la composition sous la forme de sel acceptable pour l'usage pharmaceutique. Parmi ces sels, il y a des sels d'acides minéraux ou organiques comme le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, le maléate, le succinate et le fumarate. On apprécie tout particulièrement le chlorhydrate. La quantité de ranitidine, de préférence sous la forme de sel acceptable pour l'usage pharmaceutique, utilisée dans la composition pharmaceutique selon l'invention est la quantité suffisante pour amoindrir les effets nocifs du médicament anti-inflammatoire sur la voie gastro-intestinale et se situera de préférence dans l'intervalle de 10 à 200 mg par unité de dosage.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être présentées de la manière habituelle, en faisant appel à au moins un véhicule ou excipient pharmaceutique. La composition peut prendre par exemple la forme de comprimés, capsules, poudres, granulés, solutions, sirops, suspensions ou suppositoires préparés par des techniques classiques à l'aide d'excipients acceptables. Ainsi, la composition peut contenir par exemple en tant qu'excipient des liants, des produits auxiliaires de compression, des matières de charge, des lubrifiants, des agents désagrégeants et des agents mouillants. Si on le désire, on peut également introduire d'autres composants actifs dans ces compositions. On peut revêtir les comprimés de la manière habituelle, par exemple à l'aide d'une matière filmogène appropriée telle que la méthylcellulose, l'éthylcellulose et/ou l'hydroxypropylméthylcellulose, ou par du sucre.

Les compositions liquides peuvent également contenir par exemple des huiles alimentaires comme l'huile d'arachide. Les suppositoires peuvent contenir par exemple des bases solubles dans les matières grasses ou miscibles à l'eau.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être préparées conformément à des techniques classiques et bien connues dans l'industrie pharmaceutique. Ainsi par exemple, on peut mélanger le médicament anti-inflammatoire et la ranitidine ou le sel de ranitidine, si on le désire, avec des excipients appropriés. On peut préparer des comprimés par exemple par compression directe d'un tel mélange. On peut préparer des capsules en introduisant le mélange avec des excipients appropriés dans des capsules de gélatine sur une machine à remplir appropriée.

Dans la variante, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être présentées sous une forme à libération contrôlée dans laquelle la ranitidine ou son sel est rendue rapidement disponible pour l'absorption, cependant que le médicament anti-inflammatoire non stéroïdique est libéré plus lentement. Les compositions pharmaceutiques peuvent ainsi être présentées pour l'administration orale ou rectale de la manière habituelle, en association avec des formes de libération contrôlée.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être utilisées pour le traitement des états inflammatoires, en particulier des états inflammatoires aigus et chroniques des muscles et du squelette comme l'arthrite rhumatoïdale et l'ostéo-arthrite et la spondylite ankylosante, et en tant qu'analgésiques dans des états tels que la dysménorrhée, spécialement lorsque l'utilisation du médicament anti-inflammatoire est limitée par des effets secondaires gastro-intestinaux.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée; dans ces exemples, les indications de parties et de pourcentages s'entendent en poids sauf mention contraire.

Exemple 1 — Comprimés

(a)	mg pour un comprimé
chlorhydrate de ranitidine	168,00*
ibuprofen	400,00
lactose	387,00
hydroxypropylméthylcellulose	5,00
amidon-glycolate de sodium	30,00
stéarate de magnésium	10,00
poids de compression	1000,00

*Correspondant à 150 mg de ranitidine base.

On fait passer le chlorhydrate de ranitidine et l'ibuprofen sur un tamis de 250 microns et on mélange avec le lactose. On met le mélange à l'état de granulés à l'aide d'une solution de l'hydroxypropylméthylcellulose. On sèche les granulés, on tamise et on mélange avec l'amidon-glycolate de sodium et le stéarate de magnésium. On comprime les granulés lubrifiés sous forme de comprimés à l'aide de poinçons de 12,5 mm.

(b)	mg pour un comprimé
chlorhydrate de ranitidine	168,00
indométhacin	50,00
cellulose microcristalline	79,00
stéarate de magnésium	3,00
poids de compression	300,00

On mélange le chlorhydrate de ranitidine et l'indométhacin avec

la cellulose microcristalline et le stéarate de magnésium et on comprime à l'aide de poinçons de 9,5 mm.

Exemple 2 — Capsules

(a)	mg pour une capsule
chlorhydrate de ranitidine	168,00
ibuprofen	400,00
Amidon 1500**	228,00
stéarate de magnésium	4,00
poids de remplissage	800,00

**Une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent., Grande-Bretagne.

On tamise le chlorhydrate de ranitidine et l'ibuprofen sur un tamis de 250 microns et on mélange avec l'Amidon 1500 et le stéarate de magnésium. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure de dimension 0 à l'aide d'une machine à remplir appropriée.

(b)	mg pour une capsule
chlorhydrate de ranitidine	168,00
indométhacin	50,00
Amidon 1500	80,50
stéarate de magnésium	1,50
poids de remplissage	300,00

On fait passer le chlorhydrate de ranitidine et l'indométhacin sur un tamis de 250 microns et on mélange avec l'Amidon 1500 et le stéarate de magnésium. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure de dimension 2 à l'aide d'une machine à remplir appropriée.