



(11)

EP 1 189 602 B1

(12)

**FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**

(45) Date de publication et mention de la délivrance du brevet:  
**21.02.2007 Bulletin 2007/08**

(51) Int Cl.:  
**A61K 9/52 (2006.01)** **A61K 31/485 (2006.01)**  
**A61P 25/04 (2006.01)**

(21) Numéro de dépôt: **00940460.9**

(86) Numéro de dépôt international:  
**PCT/FR2000/001573**

(22) Date de dépôt: **08.06.2000**

(87) Numéro de publication internationale:  
**WO 2000/074659 (14.12.2000 Gazette 2000/50)**

**(54) MICROGRANULES DE SULFATE DE MORPHINE, PROCEDE DE PREPARATION ET COMPOSITION LES CONTENANT**

MORPHINSULFAT ENTHALTENDE MIKROGRANULATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN

MORPHINE SULPHATE MICROGRANULES, METHOD FOR PREPARING SAME AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE**

Etats d'extension désignés:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorité: **09.06.1999 FR 9907259**

(43) Date de publication de la demande:  
**27.03.2002 Bulletin 2002/13**

(60) Demande divisionnaire:  
**05111290.2 / 1 627 631**

(73) Titulaire: **ETHYPHARM**  
**78550 Houdan (FR)**

(72) Inventeurs:  

- **MARECHAL, Dominique**  
**F-28100 Dreux (FR)**
- **OURY, Pascal**  
**F-78150 Le Chesnay (FR)**
- **SUPLIE, Pascal**  
**F-27400 Montaure (FR)**

(74) Mandataire: **Ahner, Francis**  
**Cabinet Régimbeau**  
**20, rue de Chazelles**  
**75847 Paris cedex 17 (FR)**

(56) Documents cités:  

<b>EP-A- 0 377 518</b>	<b>EP-A- 0 647 448</b>
<b>FR-A- 2 771 291</b>	

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

**Description**

[0001] La présente invention concerne une nouvelle formulation du sulfate de morphine à libération prolongée pour administration orale.

5 [0002] La présente invention s'étend en outre au procédé de fabrication de cette formulation et aux préparations pharmaceutiques la contenant.

[0003] Dans la présente demande, on entend par "sulfate de morphine" le sel de sulfate, éventuellement hydraté, du (5 alpha, 6 alpha)-7,8-didéhydro-4,5-époxy-17-méthylmorphinan-3,6-diol.

10 [0004] L'administration de sulfate de morphine par voie orale est le traitement le mieux adapté pour soulager des douleurs chroniques. De nombreuses formulations orales de sulfate de morphine ont été décrites dans l'art antérieur.

[0005] EP 205 282 (EUROCELTIQUE) porte sur des granules comprenant le sulfate de morphine, un alcool aliphatique et une hydroxyalkylcellulose hydrosoluble.

[0006] Ces granules sont enrobés d'un dérivé de cellulose mucoadhésif, comme l'hydroxypropylméthylcellulose et présentent un profil de libération sur 12 heures, avec un pic plasmatique situé entre 1 et 3 heures.

15 [0007] EP 377 518 (FAULDING) décrit des granules à libération prolongée contenant un principe actif très hydrosoluble, comme la morphine. Les granules permettent de maintenir des taux plasmatiques supérieurs à 75 % du maximum pendant au moins 3 heures.

20 [0008] Ces granules comprennent un noyau actif enrobé d'une couche polymérique permettant une libération lente du principe actif à un pH très acide et une libération constante moins lente du principe actif à un pH moins acide à basique sur une période de temps étendue.

[0009] Cette couche polymérique contient trois composés : une matrice polymérique insoluble quelque soit le pH, un polymère entérique dont la solubilité est pH dépendante et un polymère soluble en milieu acide.

[0010] Les préparations décrites dans EP 377 518 présentent une biodisponibilité nécessitant une administration qui doit être au moins bi-journalière.

25 [0011] EP 553 392 (EUROCELTIQUE) a pour objet un procédé de préparation d'une formulation stable à libération prolongée constituée des granules obtenus en lit d'air fluidisé par pulvérisation d'une solution aqueuse de principe actif sur des neutres, suivi d'un enrobage par l'HPMC, d'un enrobage avec un polymère acrylique et d'un film de protection nécessaire pour réduire l'agglomération des granules.

30 [0012] EP 636 366 (EUROCELTIQUE) décrit des microgranules de sulfate de morphine à libération prolongée comprenant un noyau neutre enrobé d'une couche active constituée d'un mélange principe actif / HPMC, d'une couche à libération prolongée constituée d'Eudragit® RS D et/ou d'Eudragit® RL D, et d'un film d'HPMC, qui représente 5 % de gain de masse.

35 [0013] Dans les documents EP 533 392 et EP 636 366 les granules subissent un traitement thermique au dessus de la température de transition vitreuse de l'enrobage polymérique afin de stabiliser sa structure. Ce traitement thermique est effectué à 45°C environ pendant au moins 24 heures, ce qui allonge considérablement la durée du procédé.

40 [0014] EP 647 448 (EUROCELTIQUE) décrit des granules de sulfate de morphine dont le profil de dissolution in vitro s'étend sur 24 heures. Les granules sont constitués de neutres enrobées de principe actif et de lactose. La couche active est recouverte d'un film d'Opadry® puis enrobée avec de l'Aquacoat ECD 30®, de l'Eudragit RS 30 D® ou un mélange Eudragit RS®/Eudragit RL® : 97,5 / 2,5. Le titre des granules décrits dans ce document est assez faible, de l'ordre de 15 %.

[0015] US 5 445 829 (KV Pharmaceutical) porte sur une formulation capable de relarguer le principe actif exclusivement entre 12 et 24 heures après l'administration.

[0016] Cette formulation contient 0 à 50 % de particules immédiates et le complément de particules à libération contrôlée, constituées de particules immédiates enrobées d'un dérivé de cellulose comme polymère retardateur.

45 [0017] WO 94/22431 (KAPIPHARMACIA) décrit une formulation à libération contrôlée d'un sel de morphine. :

[0018] Cette formulation peut être administrée en une seule prise journalière. A 32 heures, la concentration plasmatique est supérieure à Cmax/2 et les fluctuations du profil de libération sont très faibles sur cette période si bien que la concentration plasmatique est quasiment constante sur 24 heures.

50 [0019] La formulation décrite dans WO 94/22431 est par exemple constituée de granules contenant un cœur de sel de morphine, de lactose et d'un liant, enrobé d'un film d'HPMC/EC et de triéthylcitrate.

[0020] Cette formulation utilise un mélange de deux polymères, l'un étant soluble et l'autre insoluble dans l'eau.

[0021] WO 95/31972 (EUROCELTIQUE) décrit des granules de sulfate de morphine à libération prolongée constitués d'un noyau neutre enrobé de principe actif et de lactose hydraté dont la densité apparente est comprise entre 0,4 et 0,9 g/ml. La couche à libération retardée enrobant le principe actif contient par exemple un polymère acrylique, une alkylcellulose, une huile végétale hydrogénée ou un de leurs mélanges.

55 [0022] Ce document enseigne que la fixation du sulfate de morphine sur les noyaux neutres nécessite l'adjonction du lactose comme diluant.

[0023] Les profils de libération des microgranules donnés en exemple montrent que ces granules sont adaptés à une

prise jour.

[0024] WO 96/14059 (EUROCELTIQUE) décrit un procédé d'extrusion de particules sphériques contenant du sulfate de morphine, un support dont le point de fusion est compris entre 35 et 150°C, un agent à libération prolongée.

5 [0025] Le support est une huile végétale hydrogénée ou un PEG (Mw 1000 - 20000). Le profil de dissolution in vitro de ces particules est de 67 % à 24 heures. Aucun résultat in vitro n'est fourni.

[0026] WO/960066 (ALZA) décrit une composition contenant du sulfate de morphine, de la polyvinylpyrrolidone et un polyoxyde d'alkylène.

10 [0027] Ce document prétend que la formulation procure une libération prolongée dans le temps mais ne donne aucun exemple ni in vitro ni in vivo, si bien qu'il est difficile à la lecture du document d'estimer si l'administration doit être d'une ou de plusieurs prises jour.

15 [0028] L'objet de la présente invention concerne des microgranules de sulfate de morphine à libération prolongée comprenant chacun un grain support neutre enrobé d'une couche active et d'une couche à libération prolongée, caractérisés en ce que la couche à libération prolongée contient un copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthyl méthacrylate dont la proportion relative des groupes carboxyles libres et des groupes esters est égale à 0,5 environ, et une silice présentant un caractère hydrophobe.

[0029] La silice hydrophobe représente avantageusement 0,2 à 1 % en poids des microgranules. On préfère l'Aerosil® R 972 comme silice hydrophobe.

20 [0030] Les microgranules de l'invention présentent notamment l'avantage d'être dépourvus d'un film de protection enrobant la couche à libération prolongée. En outre, il n'est pas nécessaire de faire subir aux microgranules un traitement thermique de très longue durée (supérieure à 24 heures) comme dans l'art antérieur pour améliorer la structure de la couche à libération prolongée.

[0031] Le copolymère acrylique représente avantageusement 5 à 15 % en poids des microgranules.

[0032] La proportion massique relative du sulfate de morphine et du grain support neutre est de préférence comprise entre 40/60 et 60/40.

25 [0033] Le sulfate de morphine représente avantageusement 30 à 40 % en masse des microgranules.

[0034] Le grain support neutre enrobé de la couche active contient de préférence 40 % à 50 % de sulfate de morphine et 10 à 20 % d'un liant pharmaceutiquement acceptable.

[0035] La couche à libération prolongée contient de préférence un plastifiant et un lubrifiant. Le plastifiant et le lubrifiant sont choisis parmi les plastifiants et les lubrifiants pharmaceutiquement acceptables bien connus de l'homme du métier.

30 Le plastifiant est par exemple le triéthylcitrate.

[0036] La composition des microgranules suivant l'invention est avantageusement la suivante :

Sulfate de morphine	30 - 40 %
Grain support neutre	30 - 40 %
35 Liant	10 - 20 %
Copolymère d'acide méthacrylique	5 - 15 %
Plastifiant	1 - 2,5 %
Lubrifiant	2 - 4 %
40 Silice hydrophobe	0,2 - 1 %

[0037] Les grains supports neutres sont une granulométrie comprise entre 200 et 1000 µm, de préférence entre 400 et 600 µm.

45 [0038] La présente invention concerne également un procédé de préparation des microgranules décrits précédemment. Ce procédé est entièrement réalisé en milieu aqueux. Il comprend une étape de montage en solution aqueuse du principe actif sur des grains supports neutres, et une étape d'enrobage avec un copolymère méthacrylique, toujours en solution aqueuse.

50 [0039] Les granules sont avantageusement préparés dans une turbine rotative perforée ou un lit d'air fluidisé. La pulvérisation des solutions et/ou suspensions de montage et d'enrobage est de préférence continue et suivie d'une étape de séchage à une température comprise entre 30 et 65°C.

[0040] Il n'est pas nécessaire que les granules selon l'invention subissent un traitement thermique pour que la structure du film soit satisfaisante.

[0041] La présente invention concerne enfin les compositions pharmaceutiques contenant les microgranules de l'invention éventuellement obtenus selon le procédé décrit précédemment.

55 [0042] Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

[0043] Les pourcentages sont exprimés en poids.

[0044] La figure représente la moyenné du profil de dissolution in vitro de quatre formulations selon l'invention (courbes

1, 2, 3 et 4). Le pourcentage de dissolution est en abscisse et le temps (heures) en ordonnée.

**Exempté 1 (Lot A)**

5     • **Préparation des granules**

[0045] On prépare une solution de montage contenant 74,7 % d'eau purifiée, 6,6% de Pharmacoat 603® (hydroxypropylméthylcellulose) et 18,7 % de sulfate de morphine. L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la solution puis pendant tout le montage.

10    [0046] Des grains supports neutres (400-600 µm) sont placés dans une turbine perforée en rotation. Le montage du principe actif est effectué sur les neutres par pulvérisation continue de la solution de montage décrite précédemment, avec un support d'air chaud à une température comprise entre 35 et 60°C.

[0047] La masse des microgranules actifs obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 0,71 à 0,85 mm.

15    [0048] On prépare une suspension d'enrobage en ajoutant successivement dans de l'eau purifiée, de l'Eudragit® RS 30 D (copolymère d'acide méthacrylique), du triéthylcitrate, du talc et de l'Aerosil® R 972 (silice hydrophobe). L'agitation de la suspension est maintenue jusqu'à homogénéité du mélange, puis durant tout l'enrobage.

20    [0049] Les microgranules actifs sont placés dans une turbine perforée en rotation et pulvérisés de façon continue avec la suspension d'enrobage décrite précédemment, à une température de 30°C La masse de microgranules obtenus est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 0,8 à 1 mm.

[0050] Cette étape peut être répétée une ou plusieurs fois. Les granules sont ensuite lubrifiés avec une quantité de talc équivalente à 0,5 % de la masse enrobée obtenue.

[0051] Les microgranules obtenus ont la composition suivante :

		Lot A	
		Quantité mg	% massique
Sulfate de morphine		12,5	37,3
Neutres		12,5	37,3
Pharmacoat 603®		4,4	13,0
Eudragit RS 30 D®		2,7	8,2
Triéthyl citrate		0,5	1,6
Talc		0,7	2,1
Aerosil R 972®		0,1	0,4
Teneur (mg/g)		371	

40    • **Essais de dissolution in vitro**

[0052] Les microgranules obtenus précédemment sont dissous dans 500 ml d'eau à 37°C dans un appareil à palettes tournant à 100 tours/min. La lecture de l'absorbance U.V. est mesurée à deux longueurs d'onde 285 nm et 310 nm.

Temps (heures)	Lot A											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20
Pourcentage de dissolution	6,6	20,8	38,8	55,8	69,9	79,9	86,3	90,7	93,2	94,8	97,8	98,3

[0053] Le profil de dissolution in vitro du lot A est représenté par la courbe 3 de la figure.

55    • **Essais de stabilité des gélules de microgranules (lot A1)**

[0054] Les propriétés de stabilité des microgranules obtenus précédemment et conditionnés en gélules de taille 3 contenant 60 mg de sulfate de morphine chacune, sont mesurées dans des conditions de stockage à 25°C et 60%

d'humidité relative, pendant 24 mois.

[0055] On observe que la teneur en eau des microgranules est stable à 6 % en moyenne, que l'aspect des gélules est satisfaisant, et que le titre en principe actif est conforme et homogène.

[0056] Les profils de dissolution sont assez stables au cours du temps.

5 [0057] Au bout de 24 mois, la teneur en impuretés pseudomorphine et ampomorphine est conforme aux normes (soit inférieure à 0,5 %).

[0058] La stabilité des mêmes gélules est également étudiée pendant 6 mois à 40°C et 75 % d'humidité relative.

[0059] On observe que le titre en principe actif est conforme et homogène. La dissolution est stable à 6 mois. Par ailleurs, la teneur en eau est stable.

10 [0060] Les résultats de stabilité sont présentés dans les tableaux suivants.

Pourcentage de dissolution in vitro (lot A1) Conditions de stockage 25°C, 60 % HR									
	Heures	T0	1M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
15	1	7,8	7,4	7,7	7,1	6,1	6,5	6,4	5,5
	2	21,6	21,9	23,2	22,4	18,9	19,7	20,1	17,0
	4	55,2	57,3	60,2	58,1	52,7	53,1	52,9	50,6
	6	78,9	81,7	83,7	81,0	77,8	76,1	73,4	76,1
	8	89,9	93,4	93,8	90,8	90,1	86,7	81,9	88,5
	12	96,0	100,2	98,8	95,9	97,5	93,0	86,2	95,4
	16	96,4	100,6	99,8	96,9	98,7	94,6	86,9	95,4

Pourcentage de dissolution in vitro (lot A1) Conditions de stockage 40°C, 75 % HR						
	Heures	T0	1 M	2M	3M	6M
25	1	7,8	6,0	5,9	6,1	6,3
	2	21,6	19,8	19,7	19,7	21,0
	4	55,2	57,1	57,3	57,0	58,7
	6	78,9	83,1	81,8	81,9	83,2
	8	89,9	94,3	92,1	92,9	94,0
	12	96,0	100,1	97,5	98,7	100,3
	16	96,4	101,5	98,0	99,6	102,4

Teneur en principe actif (lot A1)										
		T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
40	25°C, 60 % HR	Mg/gélule	59,0	58,4	–	56,7	59,3	58,1	58,0	57,6
	Variation en %	–	-1,0	–	-3,9	0,5	-1,5	-1,7	-2,4	-3,4
45	40°C, 75 % HR	mg/gélule	59,0	57,4	58,7	57,5	58,4	–	–	–
	Variation en %	0	2,7	-0,5	-2,5	-1,0	–	–	–	–

Teneur en eau (Karl Fisher) (lot A1)									
	T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
25°C, 60% HR	6,1 %	5,9 %	-	5,9 %	6,1 %	4,8 %	6,1 %	6,1 %	5,9 %
40°C, 75% HR	6,1 %	6,6 %	6,0 %	5,3 %	6,8 %	-	-	-	-

• Etude pharmacocinétique n°1.

[0061] On compare la biodisponibilité du lot de gélules A1 à celle d'une formulation de morphine de référence (dosée à 30 mg), après administration d'une dose répétée de 7 jours chez 24 volontaires sains

	Concentration plasmatique en			
	Morphine		6-glucuronide-morphine	
	Gélules de microgranules (lot A1) 60 mg	Référence (lot S 1079) 30 mg	Gélules de microgranules (lot A1) 60 mg	Référence (lot S 1079) 30 mg
C <sub>max</sub> (ng/ml)*	18,3	12,8	77,6	59,2
C <sub>min</sub> (ng/ml)**	7,9	6,8	31,0	30,4
T <sub>max</sub> (h)*	5	5	6	3

\*moyennes  
\*\* médianes

[0062] On remarque qu'à J7, les concentrations plasmatiques en morphine à 24 heures des gélules de l'invention sont plus élevées que les concentrations plasmatiques de la référence à 12 heures (+ 1,1 ng/ml) ce qui laisse présager une bonne couverture sur 24 heures.

• Etude pharmacocinétique n°2.

[0063] On compare la biodisponibilité de gélules du lot A2 à celle d'une formulation de morphine de référence, après administration d'une dose unique de 60 mg chez des volontaires sains.

[0064] Les gélules du lot A2 sont de taille 3 et dosés à 60 mg de sulfate de morphine par gélule.

	Concentration plasmatique en			
	Morphine		6-glucuronide-morphine	
	Gélules de microgranules de l'invention (lot A2)	Référence de l'art antérieur (lot S 1055)	Gélules de microgranules de l'invention (lot A2)	Référence de l'art antérieur (lot S 1055)
C <sub>max</sub> (ng/ml)*	6,97	13,16	64,0	114,8
C <sub>min</sub> (ng/ml)**	6,0	2,0	5,0	3,0

(suite)

		Concentration plasmatique en		
		Morphine		6-glucuronide-morphine
		Gélules de microgranules de l'invention (lot A2)	Référence de l'art antérieur (lot S 1055)	Gélules de microgranules de l'invention (lot A2)
5				
10		T <sub>max</sub> (h)**	218,9	186,9
		*moyennes		
		** médianes		

[0065] La formulation de l'invention et la référence sont bloéquivalentes sur les paramètres d'aires sous courbes, ce qui démontre une absorption équivalente des deux produits. En revanche, le profil de libération de la formulation de l'invention apparaît plus retard que la référence avec un T<sub>max</sub> plus tardif et un C<sub>max</sub> plus bas.

#### Exemple 2 (lots B, C et D)

##### • Préparation des granules

[0066] On prépare des granules de composition suivante en suivant le protocole de l'exemple 1.

	Lot B		Lot C		Lot D	
	Quantité (kg)	% massique	Quantité (kg)	% massique	Quantité (g)	% massique
25	Sulfate de morphine	13,7	35,1	31,0	40,9	728,8
	Neutres	15,4	39,7	26,0	34,3	573,7
30	Pharmacoat 603®	4,8	12,3	10,8	14,3	204,1
	PEG 4000	-	-	-	-	51,0
	Eudragit RS 30 D®	3,2	8,2	5,1	6,7	126,5
	Triéthyl citrate	0,6	1,6	1,0	1,3	24,9
35	Talc	1,0	2,6	1,7	2,2	24,9
	Aerosil®	0,1	0,40	0,2	0,3	6,2
	Teneur (mg/g)	371,3		368,5		397,9

[0067] Le lot B est préparé comme dans l'exemple 1 dans une turbine perforée GLATT, tandis que les lots C et D sont respectivement préparés dans une turbine perforée O'HARA et dans un LAF HUTTLIN.

##### • Essais de dissolution in vitro des microgranules

#### [0068]

45

50

55

Temps (h)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	24
% de dissolution	Lot B	11,0	29,0	46,2	60,4	71,5	79,9	86,0	90,3	93,4	95,5	98,7	-	-
	Lot C	5,3	22,2	42,1	58,5	71,6	81,6	88,5	93,0	95,9	97,8	100,4	-	-
	Lot D	7,1	20,2	34,8	47,9	58,7	67,4	74,5	80,2	85,0	88,7	97	99,6	100,5

[0069] Les profils de dissolution in vitro des lots B, C et D sont respectivement représentés par les courbes 2,1 et 4 de la figure.

• **Essais de dissolution des gélules de microgranules**

[0070] Les gélules des lots B2, B1, D1 et C1 sont dosées à 60 mg de sulfate de morphine.

Temps (h)		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14
% dissolution	Lot B1	15,2	34,1	51,1	64,8	75,3	83,2	93,3	-	100,4	-
	Lot C1	6,5	24,1	-	60,3	-	81,9	92,2	96,3	97,4	98,5

• **Essais de stabilité à 25°C, 60 % HR du lot de gélules B2 (microgranules du lot B)**

[0071]

		T0	15J	1M	2M	3M	6M
Teneur en eau (%)		-	5,50 %	6,00 %	6,16 %	6,00 %	6,02 %
Dissolution (heures)							
1		21,2	19,2	14,7	6,9	15,6	16,6
2		45,1	43,1	29,5	22,1	35,7	37,9
3		63,5	62,0	42,9	36,7	53,3	55,8
4		76,1	75,7	54,4	49,4	67,1	69,3
5		85,2	85,2	64,0	60,1	77,3	79,3
6		91,3	91,6	71,9	68,8	84,8	86,5
7		95,5	95,7	78,2	76,0	90,3	91,5
8		98,2	98,4	83,6	81,5	94,1	95,0
12		102,2	102,9	96,3	93,1	101,2	101,0

• **Essais de stabilité à 40°C, 75 % HR du lot de gélules D1 (microgranules du lot D)**

[0072]

		T0	15J	1 M	2M	3M	6M
5	Teneur en eau (%)	6,19 %	6,40 %	6,29 %	6,20 %	6,30 %	6,38 %
10	Dissolution (heures)						
15	1	11,8	11,9	12,2	12,6	11,6	12,5
	2	28,7	28,7	31,0	33,1	31,6	34,3
	3	45,8	45,2	48,1	50,6	49,1	51,8
	4	59,3	58,4	61,2	63,9	62,5	64,9
	5	69,8	68,8	71,5	74,1	72,8	75,2
	6	77,9	77,1	79,6	82,1	80,7	83,0
	8	88,5	88,8	90,3	91,9	90,8	88,7
	10	94,2	95,5	95,4	96,0	95,0	95,7
	12	97	98,7	97,6	97,5	96,7	97,1

### Revendications

- Microgranules de sulfate de morphine à libération prolongée comprenant chacun un grain support neutre enrobé d'une couche active et d'une couche à libération prolongée, **caractérisés en ce que** la couche à libération prolongée contient un copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthyl méthacrylate dont la proportion relative des groupes carboxyles libres et des groupes esters est égale à 0,5 environ, et une silice présentant un caractère hydrophobe.
- Microgranules selon la revendication 1, **caractérisés en ce que** la silice hydrophobe représente de 0,2 à 1 % en poids des microgranules.
- Microgranules selon l'une des revendications précédentes, **caractérisés en ce que** le copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthyl méthacrylate représente avantageusement 5 à 15 % en poids des microgranules.
- Microgranules selon l'une des revendications 1 à 3, **caractérisés en ce que** le grain support neutre enrobé de la couche active contient 40 % à 50 % de sulfate de morphine et 10 à 20 % d'un liant pharmaceutiquement acceptable.
- Microgranules selon l'une des revendications 1 à 4 **caractérisés en ce que** la couche à libération prolongée contient un plastifiant comme le triéthylcitrate et un lubrifiant.
- Microgranules selon les revendications 4 et 5 **caractérisés en ce que** leur composition est la suivante :
  - Sulfate de morphine 30 - 40 %
  - Grain support neutre 30-40%
  - Liant 10 - 20 %
  - Copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthyl méthacrylate 5 - 15 %
  - Plastifiant 1 - 2,5 %
  - Lubrifiant 2 - 4 %
  - Silice hydrophobe 0,2 - 1 %
- Microgranules selon l'une des revendications précédentes, **caractérisés en ce que** la proportion massique relative du sulfate de morphine et du grain support neutre est comprise entre 40/60 et 60/40.
- Microgranules selon l'une des revendications précédentes, **caractérisés en ce que** le sulfate de morphine représente 30 à 40 % en masse des microgranules.
- Procédé de préparation des microgranules selon l'une des revendications 1 à 8, **caractérisé en ce que** la couche active et la couche à libération prolongée sont appliquées sur les grains neutres, par montage en solution aqueuse.
- Composition pharmaceutique contenant les microgranules selon l'une des revendications 1 à 8 éventuellement obtenus selon le procédé de la revendication 9.

- 5 11. Microgranules de sulfate de morphine à libération prolongée comprenant chacun la structure, telle que définie dans l'une des revendications 1 à 10, à savoir un grain support neutre enrobé d'une couche active et une couche à libération prolongée contenant un copolymère et une silice hydrophobe, **caractérisés en ce que** ledit copolymère est l'Eudragit® RS 30D et **en ce que** leur composition, en pourcentage massique, est choisie parmi les 4 compositions suivantes:

		% massique			
		1	2	3	4
10	● Grain de support neutre	37,3 %	39,7 %	34,3 %	33,0 %
15	● Couche active				
	- Sulfate de morphine	37,3 %	35,1 %	40,9 %	41,9 %
	- Hydroxypropylméthylcellulose	13,0 %	12,3 %	14,3 %	11,7 %
	- PEG 4000	-	-	-	2,9 %
20	● Couche à libération prolongée				
	- Eudragit® RS 30D	8,2 %	8,2 %	6,7 %	7,3 %
	- Triéthylcitrate	1,6 %	1,6 %	1,3 %	1,4 %
	- Talc	2,1 %	2,6 %	2,2 %	1,4 %
	- Silice hydrophobe	0,4 %	0,4 %	0,3 %	0,4 %

25 **Claims**

1. Sustained-release morphine sulphate microgranules each comprising a neutral support grain coated with an active layer and with a sustained-release layer, **characterized in that** the sustained-release layer contains a copolymer of methacrylic acid and of methyl methacrylate ester, the relative proportion of the free carboxyl groups and of the ester groups of which is equal to 0.5 approximately, and a silica exhibiting a hydrophobic character.
- 30 2. Microgranules according to Claim 1, **characterized in that** the hydrophobic silica represents from 0.2 to 1% by weight of the microgranules.
- 35 3. Microgranules according to one of the preceding claims, **characterized in that** the copolymer of methacrylic acid and of methyl methacrylate ester represents advantageously 5 to 15% by weight of the microgranules.
- 40 4. Microgranules according to one of Claims 1 to 3, **characterized in that** the neutral support grain coated with the active layer contains 40% to 50% of morphine sulphate and 10 to 20% of a pharmaceutically acceptable binder.
- 45 5. Microgranules according to one of Claims 1 to 4, **characterized in that** the sustained-release layer contains a plasticizer such as triethyl citrate and a lubricant.
6. Microgranules according to Claims 4 and 5,
- 45 **characterized in that** their composition is as follows:

Morphine sulphate	30 - 40 %
Neutral support grain	30 - 40 %
Binder	10 - 20 %
Copolymer of methacrylic acid and of methyl methacrylate ester	5 - 15 %
Plasticizer	1 - 2.5 %
Lubricant	2 - 4 %
Hydrophobic silica	0.2 - 1 %

- 55 7. Microgranules according to one of the preceding claims, **characterized in that** the relative mass proportion of the morphine sulphate and of the neutral support grain is between 40/60 and 60/40.

8. Microgranules according to one of the preceding claims, **characterized in that** the morphine sulphate represents 30 to 40% by mass of the microgranules.
- 5 9. Process for preparing the microgranules according to one of Claims 1 to 8, **characterized in that** the active layer and the sustained-release layer are applied onto the neutral grains by coating in aqueous solution.
- 10 10. Pharmaceutical composition containing the microgranules according to one of Claims 1 to 8 optionally obtained according to the process of Claim 9.
- 15 11. Sustained-release morphine sulphate microgranules each comprising the structure as defined in one of Claims 1 to 10, i.e. a neutral support grain coated with an active layer and a sustained-release layer containing a copolymer and a hydrophobic silica, **characterized in that** said copolymer is Eudragit® RS 30D and **in that** their composition, as a percentage by mass, is chosen from the following 4 compositions:
- | Composition                    | % by mass |       |       |       |
|--------------------------------|-----------|-------|-------|-------|
|                                | 1         | 2     | 3     | 4     |
| ● Neutral support grain        | 37.3%     | 39.7% | 34.3% | 33.0% |
| ● Active layer                 |           |       |       |       |
| - Morphine sulphate            | 37.3%     | 35.1% | 40.9% | 41.9% |
| - Hydroxypropylmethylcellulose | 13.0%     | 12.3% | 14.3% | 11.7% |
| - PEG 4000                     | -         | -     | -     | 2.9%  |
| ● Sustained-release layer      |           |       |       |       |
| - Eudragit® RS 30D             | 8.2%      | 8.2%  | 6.7%  | 7.3%  |
| - Triethyl citrate             | 1.6%      | 1.6%  | 1.3%  | 1.4%  |
| - Talc                         | 2.1%      | 2.6%  | 2.2%  | 1.4%  |
| - Hydrophobic silica           | 0.4%      | 0.4%  | 0.3%  | 0.4%  |

### Patentansprüche

- 35 1. Morphinsulfat-Mikrogranula mit verzögerter Freisetzung, jedes umfassend ein neutrales Trägerkorn, das mit einer aktiven Schicht und einer Schicht mit verzögerter Freisetzung überzogen ist, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Schicht mit verzögerter Freisetzung ein Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer, dessen relatives Verhältnis von freien Carboxylgruppen und Estergruppen ungefähr 0,5 beträgt, und ein einen hydrophoben Charakter aufweisendes Siliciumdioxid enthält.
- 40 2. Mikrogranula nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** das hydrophobe Siliciumdioxid 0,2 bis 1 Gewichts-% der Mikrogranula darstellt.
- 45 3. Mikrogranula nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer vorteilhaftweise 5 bis 15 Gewichts-% der Mikrogranula darstellt.
- 50 4. Mikrogranula nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** das mit der aktiven Schicht überzogene neutrale Trägerkorn 40 bis 50 % Morphinsulfat und 10 bis 20 % eines pharmazeutisch annehmbaren Bindemittels enthält.
- 55 5. Mikrogranula nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Schicht mit verzögerter Freisetzung einen Weichmacher wie Triethylcitrat und ein Gleitmittel enthält.
6. Mikrogranula nach den Ansprüchen 4 und 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** ihre Zusammensetzung folgende ist:
- Morphinsulfat 30-40 %
  - Neutrales Trägerkorn 30-40 %
  - Bindemittel 10-20 %

- Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer 5-15 %
- Weichmacher 1-2,5 %
- Gleitmittel 2-4 %
- Hydrophobes Siliciumdioxid 0,2-1 %

- 5
7. Mikrogranula nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das relative Gewichtsverhältnis von Morphinsulfat und neutralem Trägerkorn zwischen 40/60 und 60/40 liegt.
  - 10 8. Mikrogranula nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Morphinsulfat 30 bis 40 Gewichts-% der Mikrogranula darstellt.
  - 15 9. Verfahren zur Herstellung von Mikrogranula nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** die aktive Schicht und die Schicht mit verzögerter Freisetzung auf die neutralen Trägerkörner durch Überziehung in wässriger Lösung aufgetragen werden.
  - 10 10. Pharmazeutische Zusammensetzung, die Mikrogranula gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 enthält, welche gegebenenfalls gemäß dem Verfahren nach Anspruch 9 erhalten wurden.
  - 20 11. Morphinsulfat-Mikrogranula mit verzögerter Freisetzung, jedes umfassend die Struktur, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert ist, nämlich ein neutrales Trägerkorn, das mit einer aktiven Schicht und mit einer Schicht mit verzögerter Freisetzung, die ein Copolymer und hydrophobes Siliciumdioxid enthält, überzogen ist, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Copolymer Eudragit® RS 30D ist und dass ihre Zusammensetzung in Gew.-% aus den folgenden 4 Zusammensetzungen ausgewählt ist:

25

Zusammensetzung	Gew.-%			
	1	2	3	4
● neutrales Trägerkorn	37,3%	39,7 %	34,3%	33,0 %
● aktive Schicht				
- Morphinsulfat	37,3%	35,1 %	40,9%	41,9%
- Hydroxypropylmethylcellulose	13,0 %	12,3%	14,3%	11,7%
- PEG 4000	-	-	-	2,9%
● Schicht mit verzögerter Freisetzung				
- Eudragit® RS 30D	8,2 %	8,2 %	6,7%	7,3 %
- Triethylcitrat	1,6 %	1,6 %	1,3 %	1,4%
- Talcum	2,1 %	2,6 %	2,2 %	1,4%
- hydrophobes Siliciumdioxid	0,4 %	0,4%	0,3 %	0,4%

45

50

55

FIG. unique

