ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1000235A3

NUMERO DE DEPOT : 8700868

Classif. Internat.: A61K A61M

Date de délivrance : 20 Septembre 1988

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 06 Août 1987 à 14h20 à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141, CH-4002 Bâle(SUISSE)

représenté(e)(s) par : KEUTERICKX Joseph, OFFICE PARETTE (Fred. Maes), Avenue d'Auderghem 33 Bte 4 - 1040 - BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : FORME D'ADMINISTRATION ORALE A ACTIVITE SYSTEMIQUE DE LA CARBAMAZEPINE (5H-DIBENZO[B,F] AZEPINE-5-CARBOXAMIDE), SA PREPARATION ET SES UTILISATIONS THERAPEUTIQUES.

Priorité(s) 07.08.86 CH CHA 317286

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 20 Septembre 1988
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L.
Directeur.

"Forme d'administration orale à activité systémique de la carbamazépine (5H-dibenzo[b,f]azépine-5-carboxamide), sa préparation et ses utilisations thérapeutiques".

La présente invention a pour objet une forme d'administration orale de la carbamazépine comprenant une chambre qui contient la substance active, des procédés de préparation de cette forme d'administration et ses utilisations thérapeutiques en tant qu'agent anticonvulsif.

La carbamazépine, 5H-dibenzo[b,f]azépine-5-carboxamide (connue sous les marques Tegretol® et Tegretal® de la firme Ciba-Geigy) est utilisée en tant qu'anticonvulsif et analgésique. Les formes d'administration du commerce sont des comprimés contenant 200 mg de substance active et des sirops à 2 % de substance active.

On connaît des formes d'administration thérapeutiques orales permettant de parvenir à une activité systémique et leurs avantages à l'égard des formes d'administration classiques telles que les comprimés et les sirops. Ces formes d'administration permettent de parvenir à une libération prolongée de la substance active et à un niveau thérapeutique qui reste constant. Dans la forme perorale OROS : Oral Osmotic System (Alza Corp.) décrite par F. Theeuwes dans J. Pharm. Sc. volume 64, 12, 1987-1991 (1975) et qui présente la forme d'un comprimé classique, les liquides physiologiques aqueux pénètrent en continu dans le comprimé au

travers d'une couche extérieure agissant comme une membrane semi-perméable, ils atteignent la substance active qui est à l'état solide dans le noyau et la dissolvent. Si la solubilité dans l'eau est suffisante, la solution contenant la substance active, sous l'action de la pression qui s'établit, est libérée à vitesse constante au travers d'un orifice de sortie d'une largeur d'environ 100 à 250 microns.

Cette forme d'administration permet de libérer une quantité suffisante de substance active et par conséquent de parvenir à l'effet thérapeutique voulu lorsque la substance active présente dans le noyau est capable de produire une pression osmotique propre suffisamment forte. Celà exige une teneur suffisamment forte en substance active hydrosoluble avec, en correspondance, une faible teneur en produits auxiliaires dans le noyau.

Par conséquent, les systèmes OROS® ne conviennent pas pour les substances actives peu solubles. Précisément, dans le cas d'une substance active comme la carbamazépine qui peut être administrée à des doses fortes, la pression osmotique est trop faible. Dans le brevet des Etats-Unis n° 4 111 202, on propose pour résoudre ce problème des systèmes à chambre double pour substances actives peu solubles (systèmes "Push-Pull") qui contiennent dans une chambre la substance active ou la composition à base de substance active, et dans une seconde chambre placée au-dessous, des produits auxiliaires hydrosolubles servant à produire une pression osmotique, par exemple des sels ou des sucres. Les deux chambres sont séparées l'un de l'autre par une paroi flexible et de l'extérieur par une membrane semi-perméable rigide mais perméable à l'eau. A l'apport d'eau, la pression osmotique qui s'établit provoque une augmentation de volume de la chambre inférieure. Du

fait que la paroi semi-perméable est rigide, la pression osmotique agit exclusivement sur la paroi de séparation flexible qui se dilate et refoule le contenu de la chambre contenant la substance active à l'extérieur du système.

La préparation de systèmes "Push-Pull" est coûteuse à l'échelle industrielle car il faut introduire dans ces formes d'administration une paroi de séparation flexible consistant en une matière différente de celle de l'enveloppe semi-perméable. En outre, pour les substances actives peu solubles et administrées à des doses fortes comme la carbamazépine, par exemple à des doses dépassant 200 mg, il faudrait préparer des systèmes "Push-Pull" volumineux dont l'absorption est problématique, spécialement après des attaques d'épilepsie.

Dans la demande de brevet européen n° 52 917, on décrit des systèmes à chambre double sans paroi de séparation pour substances actives peu solubles. L'agent propulseur osmotique est contenu dans la chambre qui contient également la substance active. La chambre disposée au-dessous consiste en un polymère gonflable, par exemple de la polyvinylpyrrolidone. La pression osmotique qui s'établit provoque une absorption accrue de liquide par le système, d'où une accélération du gonflement. La pression de gonflement provoque uniquement une augmentation de volume de la chambre qui consiste en le polymère gonflable et, du fait que la paroi semi-perméable est rigide, elle refoule le contenu de la chambre contenant la substance active vers l'extérieur, au travers d'une ouverture.

La forme d'administration décrite dans la demande de brevet européen n° 52 917 peut être considérée comme un comprimé à deux couches avec enrobage ou revêtement. Comparativement aux comprimés usuels à enve-

loppe ou aux comprimés revêtus, sa préparation est coûteuse à l'échelle industrielle. Ainsi, l'opération de compression doit être effectuée en au moins deux stades. A la compression usuelle de divers granulés, les composants à l'état de granulés qui doivent être comprimés ensemble doivent répondre à de hautes exigences en matière d'uniformité de granulométrie. Pour ce qui concerne la préparation des comprimés à couches multiples, les problèmes techniques et les exigences posées aux granulés mis en oeuvre, on pourra consulter le Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag 1971, en abrégé ci-après "Hager", volume VIIa, page 710 en bas et du bas de la page 723 à la page 725.

Un autre problème réside en ce que, lorsqu'on utilise de la carbamazépine anhydre (amorphe ou cristallisée), il se forme au contact avec l'eau des dihydrates (cf. J. Pharm. Soc. Japan n° 2, 184-190, 1984). Les dihydrates sont à l'état d'aiguilles qui peuvent croître jusqu'à une dimension de particule d'environ 500 microns en longueur. Avec ces cristaux de dihydrates, les systèmes connus à deux chambres ne peuvent pas fonctionner de manière satisfaisante car les cristaux développés et volumineux forment une barrière à l'ouverture du système thérapeutique. On ne peut donc utiliser à cet effet que des cristaux de dihydrates de carbamazépine broyés dont la dimension maximale est déterminée par le diamètre de l'ouverture du système. Jusqu'à maintenant, on ne pouvait préparer des cristaux de dihydrates de carbamazépine broyés à la dimension appropriée que par broyage au mouillé. En raison du séchage indispensable du produit broyé, les techniques de broyage à sec sont problématiques car à une température opératoire d'environ 37°C, il se forme à nouveau de la carbamazépine anhydre. Mais le broyage

au mouillé présente également des inconvénients car il faut éliminer le milieu de suspension dans une opération séparée.

La présente invention vise à la mise au point d'une forme d'administration thérapeutique orale pour la carbamazépine, forme d'administration qui ne comprendrait qu'une chambre de substance active, dont la dimension correspondrait à celle des systèmes osmotiques oraux à une chambre connus antérieurement, mais dans laquelle on éviterait la croissance des cristaux de carbamazépine par addition d'un produit auxiliaire approprié, ce qui permettrait d'éviter les deux opérations coûteuses à l'échelle industrielle : la préparation de la forme hydratée et le broyage au mouillé.

Ces buts ont été atteints par utilisation d'un colloïde protecteur approprié qui inhibe la croissance des cristaux des formes hydratées de la carbamazépine dans les formes d'administration osmotiques orales, permet de maintenir pratiquement constante la dimension de particule des cristaux d'hydrates et assure une vitesse de libération suffisante de la substance active à partir du système à une seule chambre.

L'invention concerne en conséquence une forme d'administration thérapeutique perorale à effet systémique sous forme d'un système à une chambre revêtu et/ou enrobé pour l'administration de la carbamazépine. La forme d'administration thérapeutique selon l'invention comporte :

a) une enveloppe consistant en une matière perméable à l'eau mais imperméable pour les composants du noyau contenant la substance active,

b) un noyau contenant, en tant que substance

active, de la carbamazépine en particules fines et, en tant que produits auxiliaires, un colloïde protecteur inhibant la croissance des cristaux de carbamazépine en présence d'eau, un agent gonflant hydrophile et le cas échéant une substance soluble dans l'eau provoquant l'osmose et/ou d'autres produits auxiliaires acceptables pour l'usage pharmaceutique, et

c) un passage au travers de l'enveloppe a) pour le transport des constituants contenus dans le noyau jusque dans le liquide physiologique aqueux environnant.

L'invention comprend également un procédé de préparation de cette forme d'administration thérapeutique orale ainsi qu'un procédé pour inhiber la croissance des cristaux des formes hydratées de carbamazépine dans une forme d'administration thérapeutique orale, et l'utilisation d'une telle forme d'administration en tant qu'anticonvulsif et/ou analgésique.

Les expressions générales utilisées ci-dessus et ci-après ont de préférence, dans le cadre de la description de l'invention, les significations suivantes :

l'enveloppe a) consistant en une matière perméable à l'eau et imperméable pour les composants du noyau contenant la substance active, peut prendre la forme d'une membrane semi-perméable, effectivement perméable pour l'eau mais essentiellement imperméable pour les constituants contenus dans le noyau de la forme d'administration, par exemple les substances actives, les agents gonflants, les produits auxiliaires osmotiques, etc.

Pour la préparation de l'enveloppe consistant en une matière semi-perméable, on peut utilise lles substances polymères microporeuses décrites dans la littérature technique, par exemple dans les brevets des Etats-Unis n° 3 916 899 et 3 977 404, qui ne sont pas métabolisées dans la voie gastro-intestinale, c'est-à-

dire qui sont excrétées sans être modifiées. Ainsi par exemple, on peut utiliser des dérivés acylés de la cellulose (esters de cellulose) substitués une à trois fois par des groupes acétyle ou une à deux fois par des groupes acétyle et une fois par un groupe acyle autre qu'un groupe acétyle, par exemple l'acétate de cellulose, le triacétate de cellulose, l'acétate de gélose, l'acétate d'amylose, l'acétate-éthylcarbamate de cellulose, l'acétate-phtalate de cellulose, l'acétate-méthylcarbamate de cellulose, l'acétate-succinate de cellulose, l'acétate-diméthylaminoacétate de cellulose, l'acétate-éthylcarbonate de cellulose, l'acétate-chloracétate de cellulose, l'acétate-éthyloxalate de cellulose, l'acétate-méthylsulfonate de cellulose, l'acétate-butylsulfonate de cellulose, l'acétate-propionate de cellulose, l'acétate diéthylamino-acétate de cellulose, l'acétate-octanoate de cellulose, l'acétate-laurate de cellulose, l'acétate-p-toluène-sulfonate de cellulose, l'acétate-butyrate de cellulose et d'autres dérivés d'acétates de cellulose. On peut également utiliser en tant que matières de membrane semi-perméable des hydroxypropylméthylcelluloses et des époxypolymères, des copolymères d'oxydes d'alkylènes et d'éthers alkylglycidyliques, des polyglycols ou des dérivés d'acides polylactiques et d'autres dérivés. On peut encore utiliser des mélanges, par exemple des mélanges d'acrylates insolubles dans l'eau (par exemple un copolymère d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle).

Pour la forme d'administration thérapeutique selon l'invention, on utilise la carbamazépine à l'état de fines particules. L'expression "à l'état de fines particules" s'applique à des formes anhydres amorphes micronisées, à des formes anhydres cristallisées micronisées et à des formes hydratés cristallisées micronisées. On préfère les formes anhydres cris-

tallisées.micronisées. La dimension de particule doit être choisie de manière à assurer une libération de la substance active au travers de l'ouverture de l'enveloppe a) sans risque de bouchage; cette enveloppe a de préférence un diamètre d'environ 0,4 à 0,8 mm. En outre, cette dimension de particule assure une meilleure résorption des particules dispersées de la substance active peu soluble. Dans un mode de réalisation préféré, on utilise des cristaux anhydres de carbamazépine à une dimension de particule moyenne inférieure à 100 microns, et mieux encore inférieure à 20 microns.

Les colloïdes protecteurs qui inhibent la croissance des cristaux de carbamazépine en présence d'eau retardent la formation, à partir des fines particules, de formes cristallines possédant des inconvénients techniques et ne convenant pas pour la préparation de formes d'administration thérapeutiques orales, par exemple des gros cristaux d'hydrates. Mais contre toute attente, on a surtout constaté que ces colloïdes protecteurs retardaient la formation de gros cristaux d'hydrates (cristaux de dihydrates) de forme aciculaire à partir des formes anhydres ou des particules amorphes. Comme on l'a déjà signalé, la formation de gros cristaux aciculaires présente des inconvénients à l'égard de la capacité de libération continue de la forme d'administration thérapeutique car il se produit un bouchage du passage permettant le transport de la substance active dont la libération est alors arrêtée.

Les colloïdes protecteurs qui conviennent sont en particulier des éthers cellulosiques dispersables, par exemple des celluloses alkylées telles que la méthyl- ou l'éthyl-cellulose, l'hydroxypropylcellulose, des hydroxypropyl-alkylcelluloses, par exemple l'hydroxypropyl-méthylcellulose ou l'hydroxypropyl-éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose à l'état de sel, par

exemple de sel de sodium ou des carboxyméthylalkylcelluloses à l'état de sels, par exemple de la carboxyméthyl-méthylcellulose à l'état de sel de sodium ou de la carboxyméthyl-éthylcellulose à l'état de sel de sodium.

Parmi les colloïdes protecteurs qui conviennent, on citera surtout les éthers cellulosiques méthylés, par exemple la méthylcellulose à une teneur en groupes méthoxy d'environ 27,0 à 32,0 % et à un degré de substitution d'environ 1,75 à 2,1 ou les hydroxypropylméthylcelluloses à une teneur d'environ 16,0 à 30,0 % de groupes méthoxy et de 4,0 à 32,0 % de groupes hydroxypropoxy. Les colloïdes protecteurs comme l'hydroxypropylméthylcellulose sont contenus dans la forme d'administration thérapeutique orale selon l'invention en proportions qui sont de préférence d'environ 5 à 10 % par rapport à la quantité de substance active.

L'addition de ces colloïdes protecteurs conduit à une suppression ou à un ralentissement de la croissance, observée en phase aqueuse, des microcristaux anhydres de carbamazépine à une dimension allant jusqu'à environ 100 microns, plus spécialement jusqu'à environ 20 microns, ou d'hydrates de carbamazépine à dimensions analogues, avec transformation en hydrates aciculaires à une dimension qui peut atteindre 500 microns environ.

Ainsi donc, avec la forme d'administration thérapeutique selon l'invention, les microcristaux de carbamazépine à une dimension allant jusqu'à 20 microns environ peuvent être libérés dans la voie gastro-intestinale, et la substance active, à l'état de dispersion particulièrement fine, peut alors être dissoute et résorbée.

L'agent gonflant hydrophile contenu dans le noyau b) est un produit auxiliaire qui, sous l'action

de l'eau ou du liquide physiologique aqueux contenu dans la voie gastro-intestinale, gonfle et se dilate jusqu'à un état d'équilibre. L'agent gonflant est capable d'absorber de grandes quantités d'eau et de produire la pression de gonflement nécessaire pour le fonctionnement de la forme d'administration thérapeutique. Du fait que l'enveloppe semi-perméable a) est rigide ou au moins peu élastique, la pression résultant du gonflement est compensée par une libération de matière contenue dans le noyau au travers du passage c) de l'enveloppe.

Les agents hydrophiles qui conviennent sont par exemple des polymères, qui peuvent être non réticulés; dans le cas où ils sont réticulés, cette réticulation peut être due à des liaisons covalentes ou à des liaisons ioniques. Le polymère a la capacité de gonfler en présence d'un liquide, la structure réticulaire n'étant pas entièrement détruite dans le liquide. Les polymères peuvent être d'origine végétale, animale, minérale ou synthétique. Parmi les polymères qui conviennent, on citera surtout des poly-N-vinylamides aliphatiques ou cycliques, solubles dans l'eau, par exemple les poly-N-vinyl-méthylacétamide, -éthylacétamide, -méthylpropionamide, -éthylpropionamide, -méthylisobutyramide, -2-pyrrolidone, -2-pipéridone, -epsilon-caprolactame, -5-méthyl-2-pyrrolidone ou -3-méthyl-2-pyrrolidone, en particulier la poly-N-vinylpyrrolidone à un poids moléculaire moyen d'environ 10 000 à 360 000, l'acétate de polyvinyle gonflable ou l'alcool polyvinylique à des teneurs variées en acétate ou en acétate résiduel, par exemple l'acétate de polyvinyle à un poids moléculaire d'environ 5 000 à 400 000 ou l'alcool polyvinylique à un taux d'hydrolyse d'environ 85 à 98 % et à un degré de polymérisation d'environ 500 à 2500, des homopolymères d'oxydes d'al-

kylènes, par exemple l'oxyde de polypropylène, en particulier des homopolymères de l'oxyde d'éthylène à un degré de polymérisation d'environ 2000 à 100 000, qu'on trouve par exemple dans le commerce sous les marques Polyox (de la firme Union Carbide), ainsi que les colloïdes protecteurs mentionnés ci-dessus du type éthers cellulosiques gonflables, par exemple les méthyl-, éthyl- ou hydroxypropyl-celluloses ou hydroxypropylméthylcelluloses, en particulier à un poids moléculaire supérieur à 10 000, ou des mélanges de ces agents gonflants hydrophiles.

Parmi les agents gonflants hydrophiles qui conviennent, on citera en outre les homopolymères tels que les polyméthacrylates d'hydroxyalkyle à un poids moléculaire de 5000 à 5 000 000, des hydrogels anioniques ou cationiques, des mélanges de gélose et de carboxyméthylcellulose, des produits gonflables consistant en méthylcellulose mélangée avec de la gélose peu réticulée, des polymères gonflables dans l'eau qu'on peut préparer par dispersion d'un copolymère de l'anhydride maléique et du styrène en fines particules, ainsi que des polyalkylènes, par exemple des polyéthylènes, du polypropylène ou du polyisobutylène.

Dans un mode de réalisation préféré, on utilise en tant qu'agent gonflant hydrophile un copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle, de préférence à un poids moléculaire de 60 000 $\pm$ 15 000. De préférence, le rapport entre les monomères vinylpyrrolidone et acétate de vinyle dans le copolymère est d'environ 60:40 (% en poids). Le copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle a les propriétés suivantes : pureté : 95 % (complément à 100 %:eau), insoluble dans l'éther, dans les hydrocarbures aliphatiques, très soluble dans l'eau, l'alcool éthylique ou l'alcool isopropylique, le chlorure de méthylène, le glycérol et le

1,2-propylène-glycol, pH d'une solution aqueuse à 10 %: 3 à 5; viscosité (en solution aqueuse à 10 %) : 5 mPas: cf. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor 1982.

Les copolymères vinylpyrrolidone-acétate de vinyle sont connus et/ou peuvent être préparés de manière connue en soi avec des proportions mutuelles quelconques des monomères. Le copolymère préféré, 60:40, existe par exemple dans le commerce sous la marque Kollidon® VA 64 de la firme BASF.

Dans un mode de réalisation particulièrement apprécié, on utilise en tant qu'agent gonflant hydrophile un mélange du copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle et d'un homopolymère de l'oxyde d'éthylène. Ce mélange a une propriété surprenante : la pression de gonflement apparaissant à la dilatation ne conduit pas à une "explosion" du système : la vitesse de gonflement est uniforme, de sorte qu'il y a libération d'une quantité à peu près constante de substance active.

On utilise en tant qu'homopolymère de l'oxyde d'éthylène dans le mélange de Polyox® à un poids moléculaire supérieur à $1,0 \times 10^6$.

Dans ce mode de réalisation préféré de l'invention, on utilise surtout le mélange 1:1 (en poids) du copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle (forme commerciale : Kollidon VA 64) et de l'homopolymère de l'oxyde d'éthylène (forme commerciale Polyox, PM 5×10^6).

L'agent gonflant polymère hydrophile peut être présent dans le noyau en quantité d'environ 5 à 60 % en poids par rapport au poids total de la forme d'administration thérapeutique.

Les substances hydrosolubles éventuellement contenues en plus des agents gonflants dans le noyau

et qui servent à provoquer l'osmose, exercent une pression osmotique après pénétration de l'eau au travers de l'enveloppe semi-perméable et renforcent la pression de gonflement.

Les substances hydrosolubles qui conviennent pour provoquer l'osmose sont en principe toutes celles qui sont acceptables pour l'usage pharmaceutique, par exemple les produits auxiliaires hydrosolubles mentionnés dans les pharmacopées ou dans "Hager" ou dans Remington's Pharmaceutical Science. On peut en particulier utiliser des sels hydrosolubles, acceptables pour l'usage pnarmaceutique, d'acides minéraux ou organiques ou des substances organiques non-ioniques particulièrement solubles dans l'eau, par exemple des hydrates de carbone comme les sucres ou des aminoacides.

Ces substances hydrosolubles servant à provoquer l'osmose sont par exemple des sels minéraux comme le chlorure ou le sulfate de magnésium, le chlorure de lithium, de sodium ou de potassium, le sulfate de lithium, de sodium ou de potassium ou les phosphates mono- et di-sodiques et -potassiques, des sels d'acides organiques comme l'acétate de sodium ou de potassium, le succinate de magnésium, le benzoate de sodium, le citrate de sodium ou l'ascorbate de sodium, des hydrates de carbone comme le sorbitol ou le mannitol (hexitols), l'arabinose, le ribose ou le xylose (pentoses), le glucose, le fructose, le galactose ou le mannose (hexoses), le saccharose, le maltose ou le lactose (disaccharides) ou le raffinose (trisaccharides), des amino-acides solubles dans l'eau comme la glycine, la leucine, l'alanine ou la méthionine, l'urée, etc. et leurs mélanges. Les produits auxiliaires solubles dans l'eau peuvent être présents dans le noyau en proportions d'environ 0,01 à 35 % en poids par rapport au poids total de la forme d'administration thérapeutique.

Le noyau b) peut contenir, en plus des substances hydrosolubles servant à provoquer l'osmose et de l'agent gonflant polymère hydrophile, d'autres produits auxiliaires acceptables pour l'usage pharmaceutique.

Parmi ces produits auxiliaires supplémentaires, on préfère les agents tensio-actifs, par exemple des agents tensioactifs anioniques du type des alkylsulfates comme les n-dodécylsulfates, n-tétradécylsulfates, n-hexadécylsulfates, ou n-octadécylsulfates de sodium, de potassium ou de magnésium, des alkyléthersulfates, par exemple les n-dodécyloxyéthylsulfates, n-tétradécyloxyéthylsulfates, n-hexadécyloxyéthylsulfates ou n-octadécyloxyéthylsulfates de sodium, de potassium ou de magnésium ou des alcane-sulfonates, par exemple les n-dodécane-sulfonates, n-tétradécane-sulfonates, n-hexadécane-sulfonates et n-octadécane-sulfonates de sodium, de potassium ou de magnésium.

Parmi les agents tensioactifs qui conviennent, on citera en outre des agents tensioactifs non-ioniques du type des esters de polyalcools et d'acides gras comme le monolaurate, le mono-oléate, le monostéarate ou le monopalmitate de sorbitanne, le tristéarate ou le trioléate de sorbitanne, des adducts d'oxydes de polyéthylène d'esters de polyols et d'acides gras comme le monolaurate, le monooléate, le monostéarate, le monopalmitate, le tristéarate ou le trioléate de sorbitanne polyoxyéthylénés, des esters d'acides gras et de polyéthylène-glycols comme le stéarate de polyoxyéthylène, le stéarate de polyéthylène-glycol-400, le stéarate de polyéthylène-glycol-2000, et tout spécialement les polymères séquencés oxyde d'éthylène-oxyde de propylène du type des produits du commerce Pluronics® (BWC) ou Synperonic® (ICI).

Parmi les autres produits auxiliaires, on

citera les produits utilisés couramment à la fabrication de comprimés pour la préparation des granulés, par exemple des liants, des lubrifiants, des agents fluidifiants, des agents dispersants, des matières de charge, etc. Ainsi par exemple, et en plus des produits auxiliaires mentionnés ci-dessus, on peut utiliser des produits auxiliaires usuels tels que le lactose, le saccharose, le sorbitol, le mannitol, l'amidon, par exemple la fécule de pomme de terre, l'amidon de maïs ou l'amylopectine ou une cellulose, en particulier une cellulose microcristalline, ou du stéarate de magnésium.

Lorsqu'on parle d'un "passage au travers de l'enveloppe a) pour le transport des constituants contenus dans le noyau dans le liquide physiologique aqueux environnant", on désigne par là des dispositifs et des procédés permettant de libérer du noyau de la forme d'administration thérapeutique la composition de substance active. Il peut s'agir de passages, d'orifices, de perforations, de trous entre autres au travers de l'enveloppe a) agissant comme membrane semi-perméable, et qui établissent une liaison entre la surface de l'enveloppe et le noyau. Le passage peut être formé par perçage mécanique ou perçage au laser ou par décomposition d'un constituant dégradable, par exemple d'un bouchon de gélatine, et il y a alors formation d'un passage dans l'enveloppe de la forme d'administration thérapeutique. Dans un mode de réalisation, le passage peut se former en réaction à la pression hydrostatique qui agit sur la forme d'administration thérapeutique. Dans un autre mode de réalisation, on peut former deux ou plusieurs passages qui se trouvent à un endroit quelconque de la forme d'administration. Le passage peut également être formé par rupture mécanique des couches au cours de l'utilisation de la forme d'administration. Le passage a un diamètre minimal qui

est fonction de la dimension des cristaux de la substance active. Le diamètre du passage doit être supérieur à la longueur moyenne des cristaux de substance active. Le diamètre maximal est également à peu près déterminé. Il ne doit pas être grand au point que le liquide physiologique aqueux puisse pénétrer par convection dans la forme d'administration thérapeutique. On trouvera une description exacte de la formation des passages et des dimensions maximales et minimales des passages dans les brevets des Etats-Unis n° 3 485 770 et 3 916 899 et les dessins annexés.

La forme d'administration thérapeutique selon l'invention peut avoir des formes variées et par exemple une forme ronde, une forme ovale, une forme tubulaire entre autres, ainsi que des dimensions variées selon la quantité du contenu. La forme d'administration thérapeutique peut en outre être transparente, incolore ou colorée, pour conférer au produit un aspect spécifique ou permettre sa reconnaissance immédiate.

La forme d'administration thérapeutique orale selon l'invention possède des propriétés pharmacologiques intéressantes et peut être utilisée en particulier pour le traitement des états de douleurs violentes et des convulsions d'origines variées, par exemple pour le traitement de l'épilepsie. L'utilisation de la forme d'administration thérapeutique décrite ci-dessus pour le traitement de ces maladies, en particulier de l'épilepsie, constitue également un objet de l'invention.

L'invention concerne en particulier une forme d'administration thérapeutique orale consistant en :

a) une enveloppe de cellulose acylée, par exemple d'acétate de cellulose, perméable à l'eau et imperméable pour les composants du noyau contenant la substance active ainsi que pour les ions contenus dans les

liquides physiologiques, par exemple dans le suc gastrique ou le suc intestinal,

b) un noyau contenant en tant que substance active de la carbamazépine en fines particules, en tant que colloïde protecteur de l'hydroxypropylméthylcellulose, en tant qu'agent gonflant hydrophile le mélange 1:1 en poids d'un copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle et d'un homopolymère de l'oxyde d'éthylène, avec du chlorure de sodium ou de potassium, du glucose ou du mannitol pour provoquer l'osmose et le cas échéant d'autres produits auxiliaires acceptables pour l'usage pharmaceutique, et

c) un passage au travers de l'enveloppe a) pour le transport des constituants contenus dans le noyau vers le liquide physiologique aqueux environnant.

L'invention concerne en premier lieu une forme d'administration thérapeutique orale consistant en :

a) une enveloppe d'une cellulose acylée, par exemple d'acétate de cellulose, perméable à l'eau et imperméable pour les composants du noyau contenant la substance active ainsi que pour les ions contenus dans les liquides physiologiques, par exemple le suc gastrique ou le suc intestinal.

b) un noyau contenant en tant que substance active de la carbamazépine en fines particules, en tant que colloïde protecteur de l'hydroxypropylméthylcellulose, en tant qu'agent gonflant hydrophile le mélange 1:1 en poids du copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle à un poids moléculaire de 60 000 $\pm$ 15 000 et à un rapport d'environ 60:40 (% en poids) entre les monomères, et d'un homopolymère de l'oxyde d'éthylène à un degré de polymérisation de 2 000 à 100 000, avec du chlorure de sodium ou de potassium, du glucose ou du mannitol pour provoquer l'osmose, et

c) un passage au travers de l'enveloppe a) pour le transport des constituants contenus dans le noyau vers le liquide physiologique aqueux environnant.

L'invention concerne surtout une forme d'administration thérapeutique pour l'administration perorale de la carbamazépine avec la composition indiquée dans les exemples.

La forme d'administration thérapeutique selon l'invention est préparée par des procédés connus en soi : ainsi par exemple, on mélange entre eux les constituants du noyau et on les comprime, on applique une enveloppe en revêtement sur le noyau et le cas échéant, on pratique le passage, par exemple une ouverture, au travers de la membrane semi-perméable. Dans un mode de réalisation préféré du procédé, on broie une forme cristalline anhydre de carbamazépine jusqu'à une dimension de particule moyenne de 5 microns. On mélange ces particules, en particulier des microcristaux, avec les constituants formant le noyau de la forme d'administration et on met à l'état de granulés, par exemple en mélangeant le colloïde protecteur, hydroxypropylméthylcellulose ou méthylcellulose, le chlorure de sodium et l'agent tensioactif laurylsulfate de sodium et le Polyox avec la substance active, en ajoutant à ce mélange une solution de polyvinylpyrrolidone/acétate de polyvinyle dans un solvant organique, en éliminant le solvant, en mettant le résidu à l'état de granulés et en le séchant. Les granulés sont ensuite comprimés et mis à l'état d'objets moulés, par exemple de noyaux de comprimés, le cas échéant avec adjonction d'agents lubrifiants, par exemple du stéarate de magnésium, à des formes et des dimensions classiques, par exemple à un diamètre d'environ 5 à 12 mm (pour les formes rondes), d'environ 4 à 8 mm (pour les formes larges) et d'environ 10 à 22 mm (pour les formes oblongues).

Pour la préparation des granulés, on peut utiliser tous les solvants dans lesquels l'agent gonflant hydrophile et les autres produits auxiliaires sont solubles, en particulier l'eau ou des alcanols inférieurs comme le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol.

L'enveloppe semi-perméable peut être appliquée sur le noyau contenant la substance active par coulée, moulage, pulvérisation ou immersion de la capsule dans une solution de la matière formant l'enveloppe semi-perméable. Un autre procédé pouvant être exploité pour l'application de l'enveloppe consiste en la fluidisation dans l'air (air suspension procedure). Ce procédé consiste à maintenir les masses (capsules ou noyaux de capsules) en suspension et en mouvement dans un courant d'air et d'un produit formant l'enveloppe, jusqu'à application en revêtement de l'enveloppe autour du noyau. Le procédé par fluidisation à l'air est décrit dans le brevet des Etats-Unis n° 2 799 241 et dans J. Am. Pharm. Assoc., volume 48, pages 451-459, 1979 et volume 49, pages 82 à 84, 1980. Parmi les autres procédés classiques appréciés, on citera par exemple le procédé de vernissage en cuvette (spray pan) décrit dans Remington's Pharmaceutical Sciences, 14ème édition, pages 1686-1687.

Le passage au travers de l'enveloppe semi-perméable peut ensuite être pratiqué par perçage mécanique ou à l'aide d'un laser.

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

Exemple 1

Forme d'administration thérapeutique pour le Tegretol® (200 mg)

Noyau

carbamazépine anhydre (Tegretol®)	200 mg	
cellulose microcristalline (Avicel®-FMC-Corporation Philadelphie)	20 mg	
hydroxypropylméthylcellulose (Pharmacoat®603-Shin-Etsu Chem. Co., -Tokyo)	12,5 mg	
copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle, 60:40 (Kollidon®VA 64-BASF Ludwigshafen)	80 mg	
polyéthylène-glycol (PM : 5×10^6 - Polyox®-Coagulant-Union Carbide)	80 mg	
chlorure de sodium (purissime)	80 mg	
laurylsulfate de sodium (purissime)	6 mg	
stéarate de magnésium (purissime)	11,5 mg	
	=	490 mg

Enveloppe

acétate de cellulose (32,0) (purissime)	16 mg	
acétate de cellulose (39,8) (purissime)	20 mg	
polyéthylène-glycol 4000	4 mg	
	=	40 mg
Poids total		530 mg

On mélange la carbamazépine anhydre, l'hydroxypropyl-méthylcellulose, le chlorure de sodium et le laurylsulfate de sodium dans un mélangeur planétaire. On met ce mélange à l'état de granulés à l'aide d'une partie du copolymère vinylpyrrolidone/acétate de vinyle en solution dans un mélange méthanol/isopropanol. On refoule le mélange au travers d'un tamis et on

sèche les granulés sous vide.

On mélange les granulés secs avec le reste du copolymère vinylpyrrolidone/acétate de vinyle, l'Avicel® et le stéarate de magnésium. On met ensuite le mélange homogène à l'état de comprimés (dimension de poinçon : 10 mm R15).

Sur ces noyaux, on applique en revêtement, dans un appareil de revêtement à lit fluidisé (Aeromatic Strea®1) un vernis organique contenant les constituants de l'enveloppe de la forme d'administration thérapeutique. Les comprimés revêtus sont séchés à l'étuve à 40°C pendant 48 heures. Sur chaque comprimé, on pratique une ouverture de 750 microns de diamètre à l'aide d'un poinçon ou d'un laser.

Exemple 2

Forme d'administration thérapeutique pour le Tegretol® (200 mg)

Noyau

carbamazépine anhydre (Tegretol®)	200 mg
cellulose microcristalline (Avicel®-FMC-Corporation Philadelphie)	20 mg
hydroxypropylméthylcellulose (Pharmacoat®603 - Shin-Etsu Chem. Co. -Tokyo)	13 mg
copolymère vinylpyrrolidone/acétate de vinyle, 60:40 (Kollidon® VA 64 - BASF Ludwigshafen)	80 mg
hydroxyéthylcellulose (Tylose H 4000 PHA)	80 mg
glucose (purissime)	90 mg
laurylsulfate de sodium (purissime)	7 mg
stéarate de magnésium (purissime)	10 mg
	= 500 mg

Enveloppe

acétate de cellulose (32,0) (purissime)	16 mg
acétate de cellulose (39,8) (purissime)	20 mg
polyéthylène-glycol 4000	4 mg
	= 40 mg
Poids total	540 mg

Préparation comme décrit dans l'exemple 1. A la place du polyéthylène-glycol (PM 5 x 10^6), on a utilisé comme agent gonflant l'hydroxyéthylcellulose. Le chlorure de sodium provoquant l'osmose a été remplacé par le glucose. Les granulés sont préparés par mélange des composants avec une solution éthanolique contenant une partie du Kollidon VA 64.

Exemple 3

Forme d'administration thérapeutique pour le Tegretol® (200 mg)

Noyau

carbamazépine anhydre (Tegretol®)	200 mg
cellulose microcristalline (Avicel®-FMC-Corporation Philadelphie)	20 mg
hydroxypropylméthylcellulose (Pharmacoat®603-Shin-Etsu Chem. Co. -Tokyo)	12,5 mg
copolymère vinylpyrrolidone/acétate de vinyle, 60:40 (Kollidon®VA 64 - BASF Ludwigshafen)	81,3 mg
polyéthylène-glycol (PM : 5 x 10^6 - Polyox®- Coagulant - Union Carbide)	80 mg
laurylsulfate de sodium (purissime)	6 mg
stéarate de magnésium (purissime)	10,2 mg
	= 410 mg

Enveloppe

acétate de cellulose (32,0) (purissime)	16 mg

acétate de cellulose (39,8)(purissime)	20 mg
polyéthylène-glycol 4000	4 mg
	= 40 mg
Poids total	450 mg

La forme d'administration thérapeutique orale est préparée comme décrit dans l'exemple 1 mais on n'utilise pas d'agent osmotique.

Exemple 4

Forme d'administration thérapeutique pour le Tegretol® (200 mg)

Noyau

carbamazépine anhydre (Tegretol®)	200 mg
hydroxypropylméthylcellulose (Pharmacoat®603 - Shin-Etsu Chem. Co. -Tokyo)	25 mg
hydroxyéthylcellulose (Natrosol®-250L - Hercules)	25 mg
hydroxyéthylcellulose (Natrosol®-250H)	25 mg
mannitol (purissime)	215 mg
laurylsulfate de sodium (purissime)	5 mg
stéarate de magnésium (purissime)	5 mg
	= 500 mg

Enveloppe

acétate de cellulose (32,0) purissime)	18,9 mg
acétate de cellulose (39,8) (purissime)	2,9 mg
hydroxypropylméthylcellulose 15 mPa.s	2,1 mg
polyéthylène-glycol 8000	2,1 mg
	= 26 mg
poids total	526 mg

Préparation comme décrit dans l'exemple 1.

A la place du polyéthylène-glycol et du Kollidon, on a utilisé comme agent gonflant l'hydroxyéthylcellulose. Le chlorure de sodium qui servait à produire l'osmose a été remplacé par le mannitol. Les granulés sont préparés par mélange des composants avec une solution éthanolique contenant une partie de l'hydroxyéthylcellulose.

- REVENDICATIONS -

1 - Forme d'administration thérapeutique orale pour l'administration de la carbamazépine (5H-dibenzo[b,f]azépine-5-carboxamide), caractérisée en ce qu'elle comporte :

a) une enveloppe en une matière perméable à l'eau et imperméable pour les composants du noyau contenant la substance active,

b) un noyau contenant en tant que substance active de la carbamazépine à l'état de fines particules et en tant que produits auxiliaires un colloïde protecteur qui inhibe la croissance des cristaux de carbamazépine en présence d'eau, un agent gonflant hydrophile et le cas échéant une substance soluble dans l'eau provoquant l'osmose et/ou d'autres produits auxiliaires acceptables pour l'usage pharmaceutique, et

c) un passage au travers de l'enveloppe a) pour le transport des constituants contenus dans le noyau vers le liquide physiologique aqueux environnant.

2 - Forme d'administration thérapeutique orale selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comporte :

a) une enveloppe de cellulose acylée perméable à l'eau et imperméable pour les composants du noyau contenant la substance active et pour les ions contenus dans les liquides physiologiques, par exemple le suc gastrique ou intestinal,

b) un noyau contenant en tant que substance active de la carbamazépine en fines particules, en tant que colloïde protecteur de l'hydroxypropylméthylcellulose, en tant qu'agent gonflant hydrophile le mélange 1:1 (en poids) d'un copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle et d'un homopolymère de l'oxyde d'éthylène, avec du chlorure de sodium ou de potassium, du glucose ou du mannitol pour provoquer l'osmose et

le cas échéant d'autres produits auxiliaires acceptables pour l'usage pharmaceutique, et

c) un passage au travers de l'enveloppe a) pour le transport des constituants contenus dans le noyau vers le liquide physiologique aqueux environnant.

3 - Forme d'administration thérapeutique orale selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle consiste en :

a) une enveloppe en acétate de cellulose perméable à l'eau mais imperméable pour les composants du noyau contenant la substance active et pour les ions contenus dans le liquide physiologique, par exemple le suc gastrique ou le suc intestinal,

b) un noyau contenant en tant que substance active de la carbamazépine en fines particules, en tant que colloïde protecteur de l'hydroxypropylméthylcellulose, en tant qu'agent gonflant hydrophile le mélange 1:1 (en poids) d'un copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle de poids moléculaire 60 000 $\pm$ 15 000, rapport entre les monomères environ 60:40 (% en poids) et d'un homopolymère de l'oxyde d'éthylène à un degré de polymérisation de 2 000 à 100 000, avec du chlorure de sodium ou de potassium, du glucose ou du mannitol pour provoquer l'osmose, et

c) un passage au travers de l'enveloppe a) pour le transport des constituants contenus dans le noyau vers le liquide physiologique aqueux environnant.

4 - Forme d'administration thérapeutique orale selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient la carbamazépine à l'état de microcristaux anhydres.

5 - Forme d'administration thérapeutique orale selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient la carbamazépine à l'état de microcristaux anhydres à des dimensions allant jusqu'à

20 microns environ et, en tant que colloïde protecteur, de l'hydroxypropyl-méthylcellulose.

6 - Procédé de préparation de la forme d'administration thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on mélange entre eux les constituants du noyau, on applique l'enveloppe en revêtement sur le noyau et on ménage une ouverture dans l'enveloppe.

7 - Utilisation de la carbamazépine en fines particules et d'un colloïde protecteur inhibant la croissance des cristaux de carbamazépine dans l'eau pour la préparation de formes d'administration thérapeutiques selon l'une des revendications 1 à 5.

8 - Utilisation selon la revendication 7, de la carbamazépine en fines particules et l'hydroxypropylméthylcellulose pour la préparation de formes d'administration thérapeutiques selon l'une des revendications 1 à 5.

Numero de la demande nationale

BE 8700868
BO 369

Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2 de la loi belge sur les brevets d'invention du 28 mars 1984

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
Y	EP-A-0 190 969 (MERCK & CO. INC.) * Page 2, ligne 31 - page 3, ligne 22; page 7, ligne 16 - page 8, ligne 4; revendications 1-10 *	1-8	
Y	DE-A-3 400 496 (ALZA CORP.) * Page 6, ligne 7 - page 15, ligne 5; page 16, lignes 5-35 *	1-8	
Y	US-A-3 845 770 (F. THEEUWES et al.) * Colonne 9, ligne 60 - colonne 13, ligne 2; revendications 1-15 *	1-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			A 61 K A 61 M

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
12-02-1988	TZSCHOPPE, D.A.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P0448)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BE 8700868
BO 369

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits members sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 04/03/88
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0190969	13-08-86	JP-A- 61185272	18-08-86
		US-A- 4685918	11-08-87
DE-A- 3400496	18-07-85	GB-A,B 2150830	10-07-85
		JP-A- 60174713	09-09-85
		CH-B- 659584	13-02-87
		FR-A,B 2560044	30-08-85
		AU-A- 2235483	20-06-85
US-A- 3845770	05-11-74	NL-A- 7307699	07-12-73
		FR-A- 2188568	18-01-74
		DE-A,B,C 2328409	20-12-73
		BE-A- 800485	01-10-73
		AU-A- 5640773	05-12-74
		GB-A- 1415210	26-11-75
		AU-B- 466503	30-10-75
		AT-B- 332563	11-10-76
		CH-A- 578464	13-08-76
		CA-A- 1028212	21-03-78
		JP-A- 49061325	14-06-74
		SE-B- 402532	10-07-78