



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 647 676 A5

⑤ Int. Cl. 4: A 61 K 9/54

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

⑰ Numéro de la demande: 11224/79

⑳ Date de dépôt: 18.12.1979

㉓ Priorité(s):
22.12.1978 FR 78 36084
02.04.1979 FR 79 08180
02.04.1979 FR 79 08181
07.12.1979 FR 79 30041

㉔ Brevet délivré le: 15.02.1985

㉕ Fascicule du brevet
publié le: 15.02.1985

㉗ Titulaire(s):
Donald E. Panoz, Dublin (IE)
Gilbert Corneille, Paris (FR)

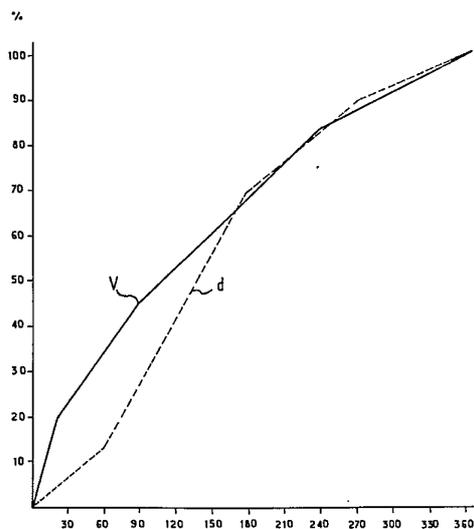
㉘ Inventeur(s):
Panoz, Donald E., Dublin (IE)
Corneille, Gilbert, Paris (FR)

㉙ Mandataire:
Patentanwalts-Bureau Isler AG, Zürich

⑤④ **Formes galéniques à usage oral, à libération programmée et leurs procédés de préparation.**

⑤⑦ La nouvelle forme galénique à usage oral comporte une association de granules miniaturisés obtenus par haute à très haute compression : a) à noyau central entouré de plusieurs couches contenant le principe actif, b) enrobés d'excipients déterminant la pénétration lente de liquides digestifs, c) enrobés d'une très mince couche de lipides. Ces granules miniaturisés peuvent contenir du glucose, peuvent avoir des agents de contrôle du pH de solubilités différentes, ils peuvent également se présenter sous forme de granules miniaturisés à gradient de pH.

Application aux médicaments à action retard et à absorption contrôlée.



REVENDEICATIONS

1. Forme galénique de médicaments à usage oral, à libération programmée et réglable à volonté, et à absorption contrôlée, caractérisée en ce qu'elle comporte une association définie par les caractéristiques suivantes:

a) granules miniaturisés obtenus par haute à très haute compression, à noyau central entouré de plusieurs couches contenant un mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un excipient actif contenant un agent de neutralisation physiologiquement actif de contrôle du pH, les couches contenant le principe actif étant séparées les unes des autres par des couches d'excipient qui détermine la pénétration lente des liquides digestifs et alimentaires;

b) granules miniaturisés obtenus par haute à très haute compression, contenant un ou plusieurs principes actifs enrobés d'excipients déterminant la pénétration lente des liquides digestifs et alimentaires;

c) granules miniaturisés contenant un ou plusieurs principes actifs, obtenus par haute à très haute compression, enrobés d'une très mince couche de lipides présents à un taux de 5 à 30% par rapport au(x) principe(s) actif(s), la proportion de chacun des types de granules miniaturisés définis sous a, b et c pouvant varier de 0 à 100% selon la courbe d'absorption désirée du médicament associé à ladite forme galénique, étant bien entendu que a, b et c ne peuvent être nuls à la fois.

2. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la compression est effectuée sous une pression égale ou supérieure à 10 t.

3. Forme galénique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la taille des granules miniaturisés est comprise entre 0,2 et 2,0 mm de diamètre.

4. Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'excipient contenant le médicament, pour des granules miniaturisés du type a, est composé d'une ou de deux substances choisies dans le groupe qui comprend la polyvinylpyrrolidone, la cellulose, l'éthylcellulose, les méthacrylates, les acétophthalates et la gomme-laque.

5. Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'agent de contrôle du pH est choisi parmi les acides organiques solubles dans l'alcool, et/ou dans le chloroforme, et/ou dans l'éther, et/ou dans l'acétone, et/ou dans l'eau, pharmaceutiquement acceptables, lorsque l'on désire abaisser la valeur du pH au moment de l'émission du médicament, ou parmi les carbonates et bicarbonates alcalins, les sels alcalins d'acides organiques faibles pharmaceutiquement acceptables et/ou les bases organiques solubles dans l'alcool et/ou dans l'eau, pharmaceutiquement compatibles, lorsqu'on désire élever la valeur du pH lors de l'émission du médicament, à condition que l'agent de contrôle du pH soit soluble dans le même solvant que le(s) principe(s) actif(s).

6. Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'excipient séparant les couches qui contiennent le médicament, pour les granules miniaturisés du type a, ou enrobant les granules miniaturisés du type b, ou mélangé au(x) principe(s) actif(s) pour les granules miniaturisés du type c, est également composé d'une ou de deux substances choisies dans le groupe qui comprend la polyvinylpyrrolidone, la cellulose, l'éthylcellulose, les méthacrylates, les acétophthalates et la gomme-laque.

7. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le lipide, pharmaceutiquement acceptable, utilisé pour l'enrobage de granules miniaturisés du type c, est soluble dans les mêmes solvants que le(s) principe(s) actif(s).

8. Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'agent de contrôle du pH est composé d'un mélange de plusieurs acides organiques, pharmaceutiquement compatibles, de solubilités différentes.

9. Forme galénique selon la revendication 8, caractérisée en ce que le mélange d'acides organiques est composé de l'acide fumarique et/ou de l'acide tartrique et /ou de l'acide citrique.

10. Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la quantité d'acide qui constitue l'agent de contrôle du pH, par rapport à la quantité du principe actif, décroît depuis le noyau central jusqu'à la périphérie du granule miniaturisé qui constitue ainsi un granule miniaturisé à gradient de pH.

11. Forme galénique selon la revendication 10, caractérisée en ce que le rapport

$$\frac{\text{acide}}{\text{principe actif}}$$

varie de 1,5 à 5/1 (noyau central) à 0,2 - 0,5/1 (couche périphérique).

12. Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que les granules contiennent du glucose et/ou des dérivés de ce dernier.

13. Forme galénique selon la revendication 12, caractérisée en ce que la quantité de glucose et/ou de ses dérivés mise en œuvre est comprise entre 1 et 6% en poids.

14. Procédé de préparation d'une nouvelle forme galénique selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on prépare tout d'abord l'un au moins des trois types de granules miniaturisés suivants:

1) du type a (à pH contrôlé):

— en mélangeant le ou les principes actifs avec un désintégrant si nécessaire,

— en granulant ce mélange avec une solution d'agent de contrôle du pH dans une proportion de 0,05 à 1% par rapport au principe actif,

— en granulant ensuite avec les excipients choisis,

— en traitant le granulat humide obtenu dans un granulateur oscillant,

— en séchant les granules à une température comprise entre 30 et 45° C,

— en réalisant ensuite une compression sous une pression égale ou supérieure à 10 t,

— en procédant ensuite au broyage et au tamisage, et en recueillant les particules dont la taille est comprise entre 0,2 et 2,0 mm de diamètre, les particules plus fines et plus grosses étant recyclées, puis en enrobant à l'aide des excipients choisis,

2) du type b (granules miniaturisés comprimés):

— en mélangeant le ou les principes actifs avec un désintégrant si nécessaire,

— en granulant ce mélange avec l'excipient choisi,

— en traitant le granulat humide dans un granulateur oscillant,

— en séchant les granules à une température comprise entre

30 et 45° C,

— en procédant à la compression sous une pression égale ou supérieure à 10 t,

— en broyant et en tamisant la matière compressée et en recueillant les particules dont la taille est comprise entre 0,2 et 2,0 mm de diamètre, les particules plus fines et plus grosses étant recyclées,

— en enrobant par l'excipient choisi,

3) du type c (granules miniaturisés lipidisés):

— en mélangeant le ou les principes actifs avec un désintégrant si nécessaire,

— en granulant ce mélange avec une solution de lipides, la proportion de lipides ajoutés variant entre 5 et 30% du poids du principe actif,

— en mélangeant ensuite avec une solution contenant l'excipient choisi,

— en traitant le granulat humide dans un granulateur oscillant,

— en séchant les granules à une température comprise entre 30 et 45° C,

— en procédant à la compression sous une pression égale ou supérieure à 10 t,

— en broyant et en tamisant la matière compressée et en recueillant les particules dont la taille est comprise entre 0,2 et 2,0 mm de diamètre, les particules plus fines et plus grosses étant recyclées,

— en enrobant par l'excipient choisi,

puis on mélange les trois types de granules miniaturisés, préparés de la sorte, dans les proportions voulues.

La présente invention est relative à de nouvelles formes galéniques de médicaments à usage oral, libération programmée, réglable à volonté, et à absorption contrôlée, permettant la diffusion des médicaments qu'elles renferment suivant une cinétique parfaitement prédéterminée.

Si l'industrie pharmaceutique dispose d'un arsenal imposant de drogues et de médicaments, elle en est encore au stade des tâtonnements en ce qui concerne le meilleur mode d'administration, le mode et le mécanisme d'action des médicaments dans le corps humain, le sort des médicaments dans l'organisme et la détermination des quantités efficaces de médicaments qui doivent être administrés. Si l'on ajoute à cela les caractéristiques très diverses des principes actifs administrés, dont certains sont à absorption rapide, d'autres à absorption très lente, incomplète ou irrégulière, dont d'autres encore sont plus ou moins solubles, ou ont tendance à s'hydrolyser ou à se décomposer ou, pis encore, à se décomposer en laissant un résidu plus ou moins toxique, et dont d'autres encore sont incompatibles avec ou agressifs à l'égard de certaines parties du tractus gastro-intestinal, on peut aisément comprendre que la forme d'administration d'un médicament est aussi importante que les médicaments administrés eux-mêmes.

Il faut ajouter à cela le fait que l'absorption de certains médicaments ne peut avoir lieu que dans un environnement parfaitement déterminé, notamment en ce qui concerne le pH, les solvants, la concentration, etc. D'autres enfin ne peuvent être absorbés qu'en certains points précis du tractus intestinal, notamment, par exemple, dans certaines parties du duodénum ou de l'intestin grêle, etc. Il est donc compréhensible que l'industrie pharmaceutique ait cherché, depuis longtemps, à résoudre le problème de l'absorption des médicaments soit en agissant sur la durée d'action des médicaments, soit en contrôlant et en réglant leur libération. C'est ainsi que de multiples formes dites retard ont pris naissance, parmi lesquelles on connaît : des formes médicamenteuses enrobées de couches protectrices gastrosolubles, gastrorésistantes ou entérosolubles; des formes médicamenteuses enrobées à matrice poreuse et pourvues d'un revêtement mince perméable; des formes galéniques multicouches, c'est-à-dire des comprimés dans lesquels les substances médicamenteuses sont réparties dans des couches différentes, superposées par compressions successives séparées ou non par des couches d'excipients; des microcapsules constituées par des particules élémentaires de petites dimensions enrobées d'une pellicule protectrice; des comprimés contenant dans leur masse des microcapsules retard; des formes galéniques comprenant des particules sphériques pourvues de membranes de dialyse; des capsules remplies de comprimés contenant le principe ou les principes actifs enrobés de couches de divers ingrédients de différentes épaisseurs.

La diversité des solutions proposées dans l'art antérieur permet d'obtenir un pourcentage déterminé de désintégration dans l'estomac, un autre dans le duodénum, un autre encore dans l'intestin grêle, etc.

Toutes les formes galéniques préconisées dans l'art antérieur donnent, en traçant la courbe de concentration du médicament dans le sang en fonction du temps, un ou plusieurs pics plus ou moins prononcés, un ou plusieurs creux plus ou moins prononcés, mais en aucun cas un plateau régulier.

On a également joué sur d'autres facteurs pour augmenter et potentialiser l'activité du médicament (surtout dans le but d'en diminuer les doses), par exemple: la micronisation du principe actif, qui augmente considérablement sa surface spécifique; l'adjonction d'un lipide, qui aboutit à une potentialisation de l'ordre de 20%, mais au prix d'une adjonction d'un poids de lipide de l'ordre de 600% par rapport à celui du principe actif, ce qui rend la prise orale difficile à très difficile.

La présente invention s'est en conséquence donné pour but de pourvoir à une nouvelle forme galénique retard à usage oral qui répond mieux aux nécessités de la pratique que les formes retard antérieurement connues, notamment en ce qu'elle permet d'obtenir soit des courbes parfaites d'absorption, quelle que soit la caractéristique

du principe actif (médicaments fragiles, à absorption lente ou rapide, etc.), soit/et des courbes d'absorption à cinétique prérégulée et prédéterminée, tout en potentialisant considérablement l'action thérapeutique du médicament et en réduisant considérablement le volume de la présentation pharmaceutique à ingurgiter.

La présente invention a pour objet une forme galénique de médicaments à usage oral, à libération programmée et réglable à volonté et à absorption contrôlée, caractérisée en ce qu'elle comporte une association définie par les caractéristiques suivantes:

a) granules miniaturisés obtenus par haute à très haute compression, à noyau central entouré de plusieurs couches contenant un mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un excipient actif contenant un agent de neutralisation physiologiquement actif de contrôle du pH, les couches contenant les principes actifs étant séparées les unes des autres par des couches d'excipient qui détermine la pénétration lente des liquides digestifs et alimentaires,

b) granules miniaturisés obtenus par haute à très haute compression, contenant un ou plusieurs principes actifs enrobés d'excipients déterminant la pénétration lente des liquides digestifs et alimentaires,

c) granules miniaturisés contenant un ou plusieurs principes actifs, obtenus par haute à très haute compression, enrobés d'une très mince couche de lipides présents à un taux de 5 à 30% par rapport au(x) principe(s) actif(s),

la proportion de chacun des types de granules miniaturisés définis sous a, b et c pouvant varier de 0 à 100% selon la courbe d'absorption désirée du médicament associé à ladite forme galénique, étant bien entendu que a, b et c ne peuvent être nuls à la fois.

Suivant un mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, la compression est effectuée sous une pression égale ou supérieure à 10 t.

La mise en œuvre de ces très hautes pressions permet de réduire considérablement le volume de la préparation médicamenteuse, de réduire notamment considérablement (de l'ordre de 10^2) la quantité des lipides protecteurs, tout en obtenant une potentialisation supérieure à celle des préparations pharmaceutiques connues à ce jour.

Suivant un autre mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, la taille des granules miniaturisés est comprise entre 0,2 et 2,0 mm de diamètre.

Suivant un autre mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, l'excipient contenant le médicament, pour des granules miniaturisés du type a, est composé d'une ou de deux substances choisies dans le groupe qui comprend la polyvinylpyrrolidone, la cellulose, l'éthylcellulose, les méthacrylates, les acétophtalates et la gomme-laque, chaque couche pouvant comprendre des excipients identiques ou différents à la condition qu'ils appartiennent au groupe mentionné ci-dessus.

Suivant une modalité particulière de ce mode de réalisation, l'agent de contrôle du pH est choisi parmi les acides organiques solubles dans l'alcool, et/ou dans le chloroforme, et/ou dans l'éther, et/ou dans l'acétone, et/ou dans l'eau, pharmaceutiquement acceptables, lorsque l'on désire abaisser la valeur du pH au moment de l'émission du médicament, ou parmi les carbonates et bicarbonates alcalins, les sels alcalins d'acides organiques faibles pharmaceutiquement acceptables et/ou les bases organiques solubles dans l'alcool et/ou dans l'eau, pharmaceutiquement compatibles, lorsqu'on désire élever la valeur du pH lors de l'émission du médicament, à condition que l'agent de contrôle du pH soit soluble dans le même solvant que le(s) principe(s) actif(s).

Suivant un autre mode de réalisation de l'objet de l'invention, l'excipient séparant les couches qui contiennent le médicament, pour les granules miniaturisés du type a, ou enrobent les granules miniaturisés du type b, ou mélangé au principe actif pour les granules miniaturisés du type c, est également composé d'une ou de deux substances choisies dans le groupe qui comprend la polyvinylpyrrolidone, la cellulose, l'éthylcellulose, les méthacrylates, les acétophtalates et la gomme-laque.

Suivant encore un autre mode de réalisation de l'objet de l'inven-

tion, le lipide pharmaceutiquement acceptable utilisé pour l'enrobage des granules miniaturisés du type c est soluble dans les mêmes solvants que le(s) principe(s) actif(s).

En poursuivant leurs études et leurs expérimentations sur la biodisponibilité des médicaments ingérés par voie orale, les titulaires ont pu mettre en évidence, de façon plus nette encore, l'importance des facteurs physiques et physico-chimiques dont l'influence sur la biodisponibilité des médicaments et, par voie de conséquence, sur le traitement même de la maladie est au moins aussi important que la nature chimique de la molécule elle-même. Ils ont ainsi pu mettre en évidence l'influence de facteurs tels que la solubilité, le pKa, l'état cristallin ou amorphe, l'eau de cristallisation ou de solvataion, la dimension des particules du constituant actif et sa surface spécifique, la faculté de compressibilité des particules de constituants actifs, l'influence du pH du milieu, l'importance des adjuvants et des excipients associés au constituant actif, etc.

Il y a lieu également, et cela afin de disposer d'un effet thérapeutique, ou ratio thérapeutique, optimal, d'adapter tous ces facteurs non seulement pour chaque molécule chimique, mais également suivant l'effet thérapeutique désiré. En effet, on procédera de manière différente dans le cas d'un hypnotique, par exemple, où la vitesse d'absorption et la concentration maximale (le pic de la courbe d'absorption) sont plus importantes que la quantité totale absorbée. Par contre, le même composé aura une autre formulation galénique si c'est l'effet sédatif qui est recherché, auquel cas c'est la quantité totale absorbée qui importe surtout. De même, par exemple dans le cas d'un antibiotique bactéricide, il est parfois préférable d'avoir de façon intermittente des pics d'absorption élevés, tandis que les composés bactériostatiques nécessitent au contraire des niveaux sanguins toujours au-dessus de la concentration minimale inhibitrice vis-à-vis du micro-organisme à combattre.

Conformément à l'invention, l'agent de contrôle du pH est composé de plusieurs acides organiques, pharmaceutiquement compatibles, de solubilités différentes.

En choisissant des agents de neutralisation et de contrôle du pH de solubilités différentes, on crée en quelque sorte un phénomène de neutralisation retard. Etant de solubilités différentes, ces agents de contrôle du pH se reliaient lors de l'acheminement du principe actif le long du tractus gastro-intestinal et maintiennent ainsi tout le long de ce tractus des conditions d'absorption optimales.

Suivant un mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, l'agent de contrôle du pH est constitué par un mélange d'acide fumarique et/ou tartrique et/ou citrique.

De préférence, la quantité d'acide qui constitue l'agent de contrôle du pH, par rapport à la quantité du principe actif, décroît depuis le noyau central jusqu'à la périphérie du granule miniaturisé qui constitue ainsi un granule miniaturisé à gradient de pH.

La présente invention permet de mieux préciser l'influence d'un facteur aussi important que le pH du milieu; en effet, celui-ci n'est pas constant et change tout le long du tractus gastro-intestinal, et le médicament absorbé par la voie buccale doit par conséquent affronter un milieu environnant dont le pH varie. La possibilité de contrôler la libération du principe actif tout le long du cheminement du médicament dans le tractus gastro-intestinal suppose que l'on puisse contrôler la solubilité du médicament à chaque instant de cette progression. Si l'on examine la solubilité de la plupart des médicaments disponibles dans le commerce, on s'aperçoit qu'elle varie considérablement en fonction du pH. C'est ainsi que la fig. 1 représente la solubilité de deux médicaments du commerce, à savoir du chlorhydrate de vincamine (courbes v_1 , v_2 et v_3) et du dipyrindamole (courbes d_1 , d_2 et d_3) en fonction du pH.

On voit très nettement sur cette figure que la dissolution de la vincamine à pH 1,5 (courbe v_1) est pratiquement totale au bout de 30 min, alors qu'elle n'intervient qu'au bout de 1 h à pH 3,0 (courbe v_2), tandis qu'elle atteint à peine 45% au bout de 6 h à pH 6 (courbe v_3). Le cas est encore plus grave pour le dipyrindamole: à pH 1,5 (courbe d_1), la dissolution est totale au bout de 1/2 h, elle est de 90%

au bout de 2 1/2 h à pH 3 (courbe d_2), et elle ne dépasse jamais 15% à pH 6 (courbe d_3).

En opérant conformément à la présente invention, on peut arriver à maîtriser d'une manière quasi parfaite la cinétique de diffusion d'un médicament dans le tractus gastro-intestinal.

La fig. 2 représente — à titre d'exemple non limitatif — la solubilité des deux mêmes médicaments que ceux mentionnés à la fig. 1, mais préparés conformément à la présente invention. La courbe de dissolution est identique quel que soit le pH (1,5-3,0 ou 6), et cela aussi bien pour la vincamine (courbe v) que pour le dipyrindamole (courbe d). Les titulaires ont eu les mêmes résultats avec de très nombreux médicaments, et notamment avec le diazépam, la céphalexine, la cimétidine, la céphalotine, la méthildopa, la céfazoline, le propranolol, l'indométhacine, l'ibuprofène, la doxycycline, l'amoxicilline, le furosémide, le dipyrindamole, la spironolactone, l'érythromycine, la gentamicine, le diclofénac, le glibenclamide, l'althiside, le naproxène, le propoxyphène, l'allopurinol, le sulfaméthoxazole, l'ampicilline, le prosultiamide, la lincomycine, la bêtaméthasone, la troléandomycine, la vincamine, la clonidine, la glafénine, la clométhane, le disopyramide, le sulpiride, l'oxyphenbutazone, le clorazépate, la céphalosporine, la rifampycine et le sulindac.

Suivant un mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, le rapport

$$\frac{\text{acide}}{\text{principe actif}}$$

varie de 1,5 à 5/1 (noyau central) à 0,2-0,5/1 (couche périphérique).

Les granules peuvent en outre contenir du glucose et/ou des dérivés de celui-ci.

Les titulaires ont en effet constaté, de façon surprenante, que l'adjonction du glucose ou de ses dérivés augmente la vitesse d'absorption intestinale: on peut donc régler la quantité ajoutée de ce produit suivant les courbes d'absorption désirées.

Suivant un mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, la quantité de glucose et/ou de ses dérivés mise en œuvre est comprise entre 1 et 25% en poids par rapport au poids total de la composition.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de la nouvelle forme galénique conforme à l'invention, caractérisé en ce que l'on prépare tout d'abord séparément l'un au moins des trois types de granules miniaturisés:

1. du type a (à pH contrôlé)

— en mélangeant le ou les principes actifs avec un désintégrant si nécessaire,

— en granulant ce mélange avec une solution d'agent de contrôle du pH dans une proportion de 0,05 à 1% par rapport au principe actif,

— en granulant ensuite avec les excipients choisis,

— en traitant le granulat humide obtenu dans un granulateur oscillant,

— en séchant les granules à une température comprise entre 30 et 45° C,

— en réalisant ensuite une compression sous une pression égale ou supérieure à 10 t,

— en procédant ensuite au broyage et au tamisage, et en recueillant les particules dont la taille est comprise entre 0,2 et 2,0 mm de diamètre, les particules plus fines et plus grosses étant recyclées, puis

— en enrobant à l'aide des excipients choisis,

2. du type b (granules miniaturisés comprimés)

— en mélangeant le ou les principes actifs avec un désintégrant si nécessaire,

— en granulant ce mélange avec l'excipient choisi,

— en traitant le granulat humide dans un granulateur oscillant,

— en séchant les granules à une température comprise entre 30 et 45° C,

— en procédant à la compression sous une pression égale ou supérieure à 10 t,

- en broyant et en tamisant la matière compressée et en recueillant les particules dont la taille est comprise entre 0,2 et 2,0 mm de diamètre, les particules plus fines et plus grosses étant recyclées,
- en enrobant par l'excipient choisi,

3. du type c (granules miniaturisés lipidisés)

- en mélangeant le ou les principes actifs avec un désintégrant si nécessaire,
 - en granulant ce mélange avec une solution de lipide, la proportion du lipide ajouté variant entre 5 et 30% du poids du principe actif,
 - en mélangeant ensuite avec une solution contenant l'excipient choisi,
 - en traitant le granulat humide dans un granulateur oscillant,
 - en séchant les granules à une température comprise entre 30 et 45° C,
 - en procédant à la compression sous une pression égale ou supérieure à 10 t,
 - en broyant et en tamisant la matière compressée et en recueillant les particules dont la taille est comprise entre 0,2 et 2,0 mm de diamètre, les particules plus fines et plus grosses étant recyclées,
 - en enrobant par l'excipient choisi,
- puis, après avoir préparé de la sorte les trois types de granules miniaturisés, on les mélange dans les proportions voulues.

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des exemples de fabrication ainsi qu'à des essais cliniques de dosage du taux de médicament dans le sang en fonction du pourcentage des différents types de granules miniaturisés constituant la forme d'administration galénique du médicament.

Exemples de préparation

Exemple 1:

On mélange 1,110 kg de phénoxyméthylpénicilline potassique avec 0,050 kg d'amidon de maïs et 0,1 kg de citrate de sodium. On granule ensuite avec une solution de polyvinylpyrrolidone à 5% dans 0,25 l d'isopropanol. On traite ce granulat dans un granulateur oscillant, puis on sèche à 45° C. On procède ensuite à une compression sous une pression de 15 t dans un appareil Komereck, puis l'on broie et tamise dans une machine du type Fitzpatrick, et l'on recueille les particules ayant un diamètre compris entre 0,5 et 1 mm. Les particules ayant un diamètre plus grand ou plus petit sont recyclées.

La fig. 3 représente les taux sanguins dosés après l'administration de 1 000 000 d'unités de phénoxyméthylpénicilline du commerce (comprimés d'Oracilline) (courbe a) et de 1 000 000 d'unités de pénicilline contenue dans les granules obtenus suivant l'exemple 1 (courbe b). On a porté en abscisse les temps (en heures) consécutifs à l'administration du médicament, et en ordonnée les taux sanguins (en unités de pénicilline par millilitre de sang).

Il ressort de ces courbes que le taux du médicament dans le sang augmente bien plus rapidement et, d'autre part, atteint des taux supérieurs avec les formes galéniques conformes à l'invention qu'avec les pénicillines du commerce.

Ainsi, par exemple, au bout de 1 h, le taux de pénicilline dans le sang est de 56% supérieur pour les formes galéniques conformes à l'invention.

Exemple 2:

On mélange 1,110 kg de phénoxyméthylpénicilline potassique avec 0,050 kg d'amidon de maïs. On prépare une solution de 0,1 kg de citrate de sodium dans 0,1 l d'eau distillée. On ajoute ensuite cette solution sous une bonne agitation au mélange précédent. On ajoute ensuite une solution de polyvinylpyrrolidone à 5% dans 0,25 l d'isopropanol et on traite dans un granulateur oscillant, puis on sèche à 45° C. On procède ensuite à une compression sous une pression de 15 t dans l'appareil Komereck, puis l'on broie et tamise sur une

machine du type Fitzpatrick, et l'on recueille les particules ayant un diamètre compris entre 0,5 et 1 mm, les autres particules étant recyclées en amont de la chaîne. Ces particules sont ensuite enrobées d'une solution contenant 30 ml de polyvinylacétatephthalate et 30 g de talc pour 1 kg de granules. On termine en séchant à 45° C.

La fig. 4 représente les taux sanguins dosés après l'administration de 1 000 000 d'unités de phénoxyméthylpénicilline du commerce (comprimés d'Oracilline) (courbe a), et de 1 000 000 d'unités de pénicilline contenue dans les granules obtenus suivant l'exemple 2 (courbe c). Le temps est porté en abscisse et le taux sanguin en ordonnée.

Dans cet exemple, le pic est identique (2 U de pénicilline/ml de sang, 1 h après l'administration), mais le taux sanguin après l'administration de la forme galénique conforme à l'invention croît bien plus rapidement et décroît bien moins rapidement que pour les pénicillines du commerce.

Exemple 3:

On mélange 1,110 kg de phénoxyméthylpénicilline potassique avec 0,050 kg d'amidon de maïs. Ce mélange est humecté d'une solution de 0,1 kg d'acétate de cholestéryle dans 200 ml de chloroforme. On granule ensuite avec une solution de polyvinylpyrrolidone à 5% dans 250 ml d'alcool isopropylique. On traite ensuite dans un granulateur oscillant et l'on sèche à 45° C. On procède ensuite à une compression sous une pression de 15 t sur l'appareil du type Komereck, puis l'on broie et tamise sur une machine du type Fitzpatrick en recueillant les particules ayant un diamètre compris entre 0,5 et 1 mm. Ces particules sont ensuite enrobées de 0,35 l/kg d'une solution d'acétate de cholestéryle/chloroforme 1/2 (poids/volume), puis séchées à 45° C.

La fig. 5 représente les taux sanguins dosés après l'administration de 1 000 000 d'unités d'Oracilline (courbe a) et de 1 000 000 d'unités de pénicilline contenue dans les granules obtenus suivant l'exemple 3 (courbe d). Les temps sont portés en abscisse et les taux sanguins en ordonnée. Comme on le voit sur cette figure, l'allure de la courbe d a nettement changé et la durée d'action du médicament est nettement prolongée par rapport à l'action de la pénicilline du commerce.

Exemple 4:

On mélange les granules obtenus selon l'exemple 1 avec les granules obtenus selon l'exemple 3 dans la proportion 3/1.

La fig. 6 représente les taux sanguins obtenus, toujours après l'administration de 1 000 000 d'unités:

courbe a: Oracilline

courbe e: granules conformes à l'invention

Par rapport au produit du commerce, le pic obtenu avec les granules conformes à l'invention est nettement plus important et il est obtenu bien plus rapidement.

Exemple 5:

On mélange les granules obtenus selon l'exemple 2 avec les granules obtenus selon l'exemple 3, dans la proportion de 1/1.

La fig. 7 représente les taux sanguins obtenus:

courbe a: après l'administration d'Oracilline,

courbe f: après l'administration de granules conformes à l'invention.

Les taux sanguins se maintiennent à un niveau élevé plus longtemps pour les produits conformes à l'invention.

Exemple 6:

On mélange les trois formes de granules obtenus suivant les exemples 1, 2 et 3 dans les proportions 1/1/1.

La fig. 8 représente les taux sanguins obtenus:

courbe a: après l'administration de 1 000 000 d'unités d'Oracilline,

courbe g: après l'administration de 1 000 000 d'unités contenues dans les granules conformes à l'invention.

Les taux sanguins de la pénicilline administrée sous la forme galénique conforme à l'invention sont très sensiblement supérieurs aux taux obtenus après l'administration du produit du commerce.

Exemple 7:

On mélange 1 kg de méthildopa, 0,2 kg d'acide tartrique, 0,2 kg d'acide fumarique et 0,02 kg d'amidon de maïs, puis on granule ce mélange avec une solution de polyvinylpyrrolidone à 20% dans 350 ml d'isopropanol. On traite ce granulat dans un granulateur oscillant, puis on sèche à 50° C. On procède ensuite à une compression sous une pression de 15 t, on mélange avec 0,01 kg de stéarate de magnésium et l'on procède à une nouvelle compression. On procède ensuite à un broyage et à un tamisage dans une machine du type Fitzpatrick et l'on recueille les particules ayant un diamètre compris entre 0,5 et 1 mm, les autres particules étant recyclées en amont de la chaîne.

La fig. 9 représente les taux sanguins dosés après l'administration d'une dose unique de 750 mg de principe actif: la courbe a traduit les niveaux sanguins (en microgrammes par millilitre) en fonction du temps (exprimé en heures) de microgranules conformes à l'invention, la courbe b les niveaux sanguins obtenus après administration de comprimés de méthildopa du commerce (Aldomet).

Le médicament administré sous la forme galénique conforme à l'invention atteint des taux nettement supérieurs (pratiquement le double à la 3^e heure), et ce taux décroît moins rapidement que celui obtenu avec l'Aldomet.

Exemple 8:

On mélange 0,5 kg de dipyrindamole, 0,25 kg d'acide fumarique et 0,01 kg d'amidon de maïs, puis on granule ce mélange avec 225 ml d'une solution à 10% de glucose. On traite ce granulat dans un granulateur oscillant, puis on sèche sous vide à 50° C. Le granulat sec est ensuite mélangé avec 0,5 g de stéarate de magnésium, puis on procède à une compression sous une pression de 15 t. On procède ensuite à un broyage et à un tamisage dans une machine du type Fitzpatrick et l'on recueille les particules ayant un diamètre compris entre 0,5 et 1 mm, les autres particules étant recyclées en amont de la chaîne. On remplit ensuite 30 capsules de la préparation ci-dessus de manière que leur teneur en dipyrindamole soit de 150 mg.

La fig. 10 représente les taux sanguins dosés après administration d'une dose unique de 150 mg de dipyrindamole:

— la courbe a traduit les niveaux sanguins (en microgrammes du médicament par millilitre de sang) en fonction du temps (exprimé en heures) de microgranules obtenus sous haute compression et contenant du glucose;

— la courbe b représente les niveaux sanguins obtenus après administration des microgranules obtenus par haute compression, mais sans glucose;

— la courbe c représente les niveaux sanguins obtenus après administration de comprimés du dipyrindamole du commerce Persantine.

Ainsi, pour la forme galénique contenant le glucose conformément à la présente invention, le taux du médicament dans le sang est 5 fois supérieur à celui obtenu après l'administration de la Persan-

tine. Ces courbes démontrent également que le taux sanguin décroît bien moins rapidement pour les nouvelles formes galéniques conformes à la présente invention que pour le dipyrindamole du commerce.

Exemple 9:

Préparation de granules miniaturisés à gradient de pH

1. Préparation du noyau central

On mélange 2,5 kg de chlorhydrate de vincamine et 5 kg d'acide fumarique, puis on granule ce mélange avec une solution de polyvinylpyrrolidone à 20% dans l'isopropanol. On sèche à 50° C. On procède ensuite à une compression sous une pression de 15 t, puis on broie et tamise dans une machine du type Fitzpatrick et l'on recueille les particules ayant un diamètre compris entre 0,5 et 0,75 mm, les autres particules étant recyclées en amont de la chaîne.

2. Préparation de la couche intérieure

On mélange intimement:

- 0,5 kg de chlorhydrate de vincamine,
- 1 kg d'acide fumarique,
- 0,05 kg de talc.

On broie le tout pour avoir des particules d'environ 0,14-0,15 mm de diamètre.

3. Préparation de la couche médiane

On mélange intimement:

- 0,750 kg de chlorhydrate de vincamine,
- 0,325 kg d'acide fumarique,
- 0,325 kg d'acide citrique,
- 0,05 kg de talc.

On broie le tout pour avoir des particules d'environ 0,14-0,15 mm de diamètre.

4. Préparation de la couche extérieure

On mélange intimement:

- 1 kg de chlorhydrate de vincamine,
- 0,5 kg d'acide citrique,
- 0,05 kg de talc.

On broie le tout pour avoir des particules d'environ 0,14-15 mm de diamètre.

5. Processus d'enrobage

— On place dans la cuve d'enrobage 1,5 kg de noyaux, — on enrobe avec la couche intérieure en utilisant une solution de polyvinylpyrrolidone à 20%,

— on applique deux couches d'excipient hermétisant dont la composition est la suivante: gomme-laque à 33% dans l'isopropanol; polyvinylpyrrolidone à 20% dans l'isopropanol; isopropanol; talc, dans les proportions 1/3/4/4,

— on opère ensuite de la même manière avec les couches médiane et externe.

Il résulte de la description qui précède que, quels que soient les modes de mise en œuvre, de réalisation et d'application adoptés, l'on obtient de nouvelles formes galéniques de médicaments à usage oral, dont la cinétique de libération peut être parfaitement prédéterminée, et qui permettent d'obtenir des taux sanguins plus uniformes et/ou de beaucoup supérieurs à ceux que permettent d'obtenir toutes les formes galéniques actuellement dans le commerce.

Fig. 1

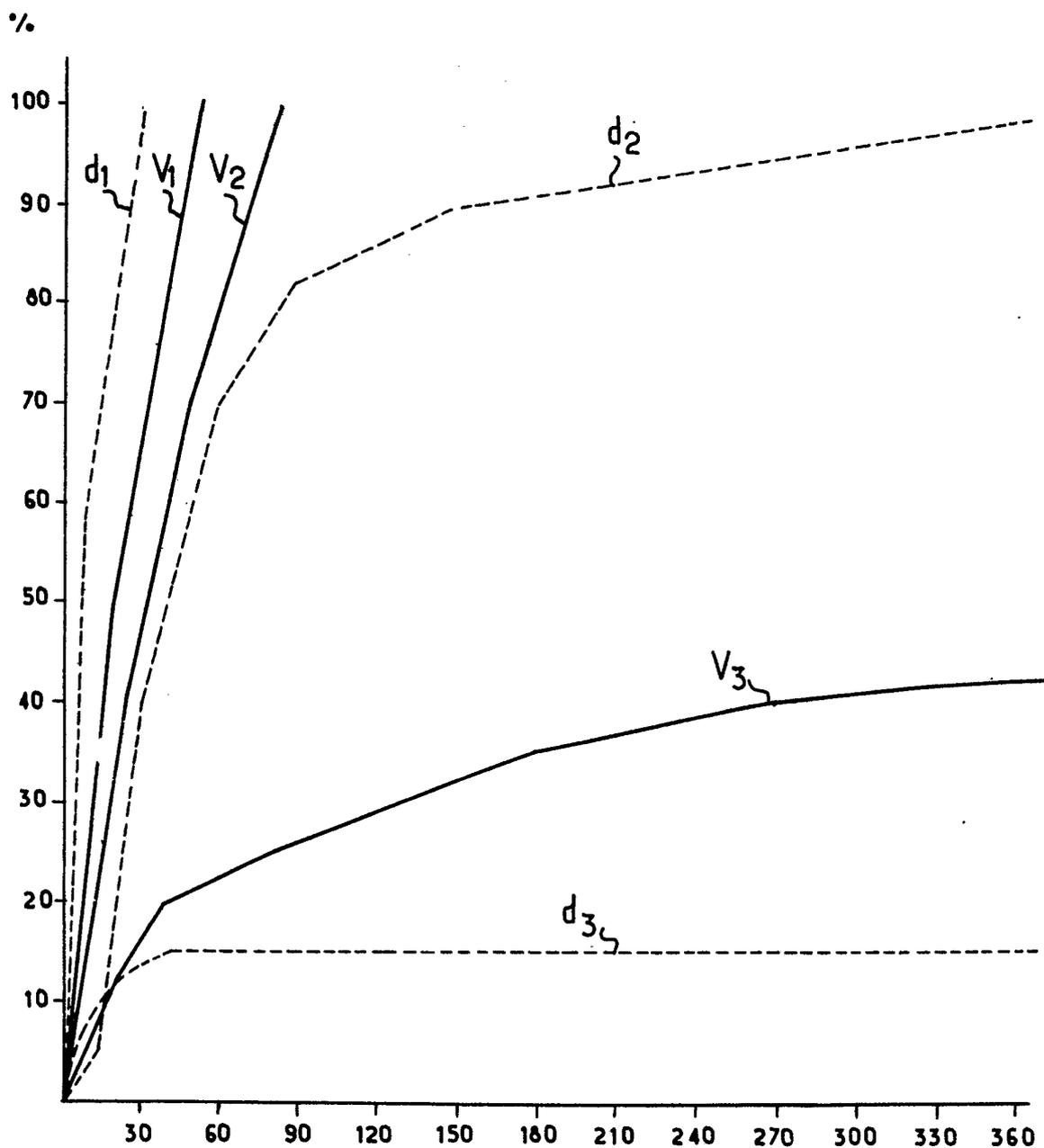


Fig. 2

