

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 15828

(54) Capsule analgésique alcaline.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). A 61 K 9/16, 31/605.

(22) Date de dépôt..... 17 août 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA, 18 août 1980, n° 06/179 191 et 18 juin 1981, n° 06/273 015.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 7 du 19-2-1982.

(71) Déposant : Société dite : BRISTOL-MYERS CO., résidant aux EUA.

(72) Invention de : Thomas M. Tencza.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Rinuy, Santarelli,
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

La présente invention concerne un produit en capsule contenant, en association, de l'aspirine comme ingrédient analgésique actif important et une matière alcaline. Il est depuis longtemps reconnu que l'administra-
5 tion conjointe d'aspirine et d'une matière alcaline offre certains avantages évidents. L'un d'eux est que la présence de la matière alcaline sert à accroître la vitesse à laquelle l'aspirine est absorbée dans le courant sanguin. Un second avantage est que la matière alcaline tend à
10 réduire toute irritation des muqueuses gastro-intestinales que l'aspirine peut provoquer chez certaines personnes.

Bien que l'administration conjointe d'aspirine et de matières alcalines offre des avantages reconnus, l'incorporation de ces matières à une forme posologique
15 individuelle a présenté des problèmes. L'aspirine est hydrolysée en acide salicylique par la matière alcaline en présence d'humidité et il en résulte que son efficacité analgésique est quelque peu réduite. Dans le cas de produits en comprimés, des efforts ont été accomplis pour
20 stabiliser ces produits par la réalisation des comprimés en deux couches, l'une contenant l'aspirine et l'autre contenant la matière alcaline. On a ainsi obtenu un succès relatif, par la formation d'un comprimé stable, c'est-à-dire un comprimé dans lequel l'aspirine n'est pas aisément
25 hydrolysée.

Dans le cas de personnes qui éprouvent des difficultés à avaler des comprimés, il est également désirable de pouvoir administrer des produits contenant de l'aspirine sous la forme d'une capsule qui est généralement considé-
30 rée comme plus facile à avaler que des comprimés. Il en est ainsi en particulier lorsque la dose d'aspirine dans chaque forme posologique est relativement grande. En outre, des comprimés contenant de l'aspirine se dissolvent parfois dans la bouche en laissant un goût que la plupart
35 trouvent désagréable. Cet inconvénient est généralement évité lorsque des produits contenant de l'aspirine sont administrés dans une capsule.

Des efforts ont été accomplis pour préparer des

produits contenant de l'aspirine en mélange avec des matières alcalines dans une capsule pour tirer profit de ce mode d'administration. Toutefois, lorsque l'aspirine et des matières alcalines sont mélangées sous la forme
5 de granulés ou de poudres et que ce mélange est utilisé pour charger les capsules, les produits résultants n'ont pas la stabilité voulue à cause de la présence d'humidité et du contact intime entre l'aspirine et la matière alcaline.

L'invention propose une forme posologique d'un
10 produit à base d'aspirine contenant des matières alcalines qui satisfont aux conditions de stabilité et/ou de vitesse de réaction avec l'acide de l'estomac. La forme posologique est une capsule à enveloppe dure ou molle, contenant la matière alcaline qui a, au préalable, été mise sous la
15 forme d'un petit comprimé puis chargée dans la capsule et un mélange granulaire ou en poudre contenant la dose désirée d'aspirine. On produit des capsules en les chargeant tout d'abord avec la matière alcaline en comprimé, puis en ajoutant la composition d'aspirine. En procédant
20 de la sorte, on maintient efficacement la matière alcaline essentiellement séparée de la matière contenant de l'aspirine, ce qui assure le contact minimal entre les deux. Le contact qui a lieu n'existe qu'à la surface du petit comprimé de matière alcaline. Cela minimise grandement les
25 risques de toute hydrolyse importante de l'aspirine par la matière alcaline.

En conséquence, la présente invention a pour objet de réaliser une capsule contenant de l'aspirine et une
30 matière alcaline qui soit stable, c'est-à-dire que l'hydrolyse de l'aspirine par la matière alcaline soit grandement minimisée.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention ressortiront de la description détaillée qui va suivre.

35 La présente invention propose des capsules contenant des compositions analgésiques dans lesquelles l'ingrédient analgésique actif est normalement instable. Plus particulièrement, l'invention propose des capsules

contenant de l'aspirine comme unique ingrédient analgésique actif. En outre, l'invention propose des capsules contenant des compositions analgésiques renfermant d'autres analgésiques actifs en plus de l'aspirine et des compositions contenant d'autres ingrédients pharmaceutiquement actifs, avec ou sans analgésiques différents de l'aspirine. L'invention propose donc des doses stables d'analgésique qui sont sous la forme de capsules contenant une composition analgésique renfermant une quantité importante d'aspirine et une matière alcaline.

Le petit comprimé de matière alcaline qui fait partie de la composition analgésique de la présente invention peut comprendre une seule matière alcaline ou un mélange de matières alcalines. En outre, il peut aussi renfermer d'autres ingrédients qui sont compatibles avec la matière alcaline du comprimé.

L'expression "mélange à base d'aspirine" utilisée dans le présent mémoire se rapporte à la poudre et/ou à la portion granulaire de la composition qui renferment l'aspirine mais peuvent aussi contenir d'autres matières pulvérulentes ou granulaires compatibles. L'expression "comprimé alcalin" désigne le petit comprimé qui contient la matière alcaline mais qui peut aussi renfermer d'autres ingrédients compatibles. Sauf spécification contraire, les pourcentages sont exprimés en poids sur la base du poids total du produit contenu dans l'enveloppe de la capsule.

Mélange à base d'aspirine.

L'ingrédient principal sur base pondérale du mélange contenant l'aspirine est habituellement l'aspirine. Celle-ci revêt ordinairement la forme d'une poudre ou de granulés secs dont les diamètres de particules peuvent varier largement. Dans les cas ordinaires, les diamètres des particules se situent habituellement dans la plage d'environ 100 % de particules traversant un tamis de 1,68 mm d'ouverture de mailles à environ 100 % de particules traversant un tamis de 0,177 mm d'ouverture de mailles,

bien que l'aspirine "micronisée" en particules d'environ 44 micromètres puisse aussi être utilisée.

La quantité d'aspirine qui est contenue dans chaque capsule varie selon la posologie. Si la posologie nécessite, par exemple, quatre capsules à la fois, la quantité d'aspirine qui est contenue dans chaque capsule peut n'être que de 81 mg. Ordinairement, la posologie recommandée implique deux capsules à la fois, auquel cas les capsules contiennent un minimum de 325 mg d'aspirine. Toutefois, il y a lieu de remarquer que la posologie dépend de l'état du patient, selon l'avis du médecin.

L'invention propose également des capsules d'aspirine de grande force, chaque capsule contenant au moins 400 mg d'aspirine. Si cette quantité d'aspirine est contenue dans un comprimé conjointement avec une matière alcaline, il s'agit d'un comprimé de très grandes dimensions particulièrement difficile à avaler. Toutefois, la même quantité de matière contenue dans une capsule conforme à la présente invention représente une forme posologique qui est bien plus facile à avaler.

La quantité d'aspirine qui peut être contenue dans la capsule n'est pas déterminante au sens de l'invention, et la limite supérieure est dictée simplement par la possibilité d'avaler la capsule ayant les dimensions nécessaires pour contenir cette matière. En pratique, la limite d'environ 650 mg d'aspirine par capsule est rarement dépassée. Néanmoins, une capsule ne contient ordinairement pas plus que la dose quotidienne recommandée d'aspirine.

En conséquence, selon une forme préférée de réalisation de la présente invention, chaque capsule contient de l'aspirine à un taux compris dans la gamme d'environ 160 à environ 650 mg et de préférence de 325 à environ 650 mg par capsule. Une forme de réalisation très efficace de l'invention réside dans une capsule contenant environ 400 à environ 500 mg d'aspirine. Dans les cas où l'aspirine contient d'autres ingrédients pharmaceutiquement actifs et en particulier d'autres analgésiques, la quantité

d'aspirine contenue dans chaque capsule peut être inférieure aux quantités indiquées ci-dessus. Toutefois, comme mentionné précédemment, l'invention ne réside pas dans la quantité d'aspirine mais dans la forme posologique stable.

5 Le mélange à base d'aspirine peut aussi contenir des excipients classiques qui sont compatibles avec l'aspirine et qui sont bien connus de l'homme de l'art dans le domaine pharmaceutique, par exemple de l'amidon, de l'amidon modifié (par exemple le produit vendu sous la
10 marque déposée "Sta-Rx"), de la cellulose microcristalline (Avicel), le sel de sodium du carboxyméthyle d'amidon (Explotab, Primojel).

 La quantité d'excipient dans chaque capsule peut varier selon la quantité d'aspirine contenue dans la
15 capsule et les dimensions de cette dernière. Normalement, la quantité d'excipient dans chaque capsule se situe dans la plage d'environ 0 à 50 % et de préférence de 5 à environ 25 % en poids sur la base du poids de l'aspirine contenue dans le mélange.

20 Le mélange à base d'aspirine peut aussi contenir un lubrifiant dont le rôle est de faciliter l'écoulement des matières en poudre ou en grains pendant le remplissage et le traitement. Il existe de nombreux lubrifiants bien connus de l'homme de l'art et qui peuvent être utilisés.
25 On peut mentionner par exemple les liquides siliconés (par exemple le polydiméthylsiloxane), le dioxyde de silicium en poudre impalpable (par exemple Cab-O-Sil M-5), l'huile minérale légère et le polyéthylèneglycol (Carbowax 400).

30 La quantité de lubrifiant dans le mélange à base d'aspirine est en relation avec la quantité d'aspirine présente. Normalement, la quantité de lubrifiant dans chaque capsule se situe dans la plage d'environ 0,1 à 5 % et de préférence de 0,25 à environ 4,0 % en poids sur la
35 base du poids de l'aspirine contenue dans le mélange.

 En plus de l'aspirine, d'autres ingrédients pharmaceutiquement actifs peuvent être contenus dans le mélange à base d'aspirine. Il peut s'agir d'autres analgésiques,

d'activateurs pour analgésiques, d'antihistaminiques, de décongestifs et d'agents antitussifs. Pour illustrer ces autres ingrédients pharmaceutiquement actifs, on peut mentionner l'acétaminophène, la caféine, le maléate de chlorphéniramine, le chlorhydrate de phénylpropanolamine, le dextrométhorphan, la codéine et des surfactants tels que le laurylsulfate de sodium, la polyvinylpyrrolidone, le mono-oléate de polyoxyéthylène(20)sorbitanne (Tween 80).

10 Comprimé alcalin

Le comprimé alcalin utilisé dans la présente invention est un petit comprimé dont les dimensions sont calculées de manière qu'il puisse commodément être introduit par l'extrémité ouverte d'une capsule de taille convenable aux fins de l'invention, par exemple N° 0, N° 1 et N° 2. Les capsules peuvent être des capsules de gélatine à enveloppe dure ou à enveloppe molle, l'enveloppe dure étant préférée. Les comprimés alcalins comprennent d'ordinaire une ou plusieurs matières alcalines qui sont transformées en granulés par un procédé de granulation par voie humide, pour obtenir une matière qui soit aisément compressible pour former un comprimé. Diverses matières alcalines qui peuvent être utilisées à cette fin sont disponibles dans l'art antérieur. Il s'agit de matières telles que le carbonate de magnésium, le carbonate de calcium, le bicarbonate de sodium, le glycinate d'aluminium, l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de magnésium, le trisilicate de magnésium et l'oxyde de magnésium ou toute association d'une, deux, trois ou plus de trois de ces matières.

La quantité de matière alcaline, comme ingrédient individuel ou comme association d'ingrédients alcalins, n'est pas déterminante aux fins de l'invention du moment que ces ingrédients peuvent prendre la forme d'un comprimé de dimensions convenables. Généralement, la quantité de matière alcaline peut varier entre de larges limites et elle est d'ordinaire en relation avec la quantité d'aspirine contenue dans le composant à base d'aspirine. Normalement, la quantité de matière alcaline est présente dans

le comprimé dans une plage d'environ 20 à 150 % et de préférence de 30 à environ 100 % en poids sur la base du poids d'aspirine contenue dans chaque capsule.

Pour bénéficier pleinement de l'action du composant
5 alcalin dans la mesure où il exerce un effet sur la vitesse d'absorption de l'aspirine, il importe que le comprimé alcalin ait une grande vitesse de désintégration. On obtient des vitesses de désintégration extrêmement
10 avantageuses lorsque la matière alcaline est un mélange de carbonate de magnésium et de carbonate de calcium. Selon un aspect avantageux de la présente invention, la matière alcaline sous la forme d'un mélange de carbonate de magnésium et de carbonate de calcium est présente dans le composant
15 alcalin et contenue dans la capsule en proportions comprises dans la plage d'environ 45 à environ 55 % en poids sur la base du poids d'aspirine contenue dans la capsule. On peut aussi faire varier légèrement le rapport du carbonate de calcium au carbonate de magnésium, mais normalement le rapport sur base pondérale se situe dans la plage de
20 1:1 à environ 3:1. Les quantités et l'identité de la matière alcaline dans la capsule ne sont pas déterminantes aux fins de l'invention, du moment que la matière alcaline assume les fonctions voulues lorsqu'elle est administrée.

Les quantités relatives du composé oxy de magnésium
25 sium (c'est-à-dire l'oxyde de magnésium et/ou l'hydroxyde de magnésium), de carbonate de magnésium et de carbonate de calcium peuvent varier légèrement. Sur la base du poids d'aspirine contenue dans chaque capsule, on peut admettre les plages ci-après : composé oxy de magnésium, environ
30 2 à environ 20 % ; carbonate de magnésium, environ 2 à environ 10 % ; et carbonate de calcium, environ 5 à environ 20 %. Selon un aspect avantageux de la présente invention, ces pourcentages sont les suivants : composé oxy de magnésium, 7,6 % ; carbonate de magnésium 4,8 % et
35 carbonate de calcium 19,1 %.

Le composé oxy de magnésium peut être ajouté au mélange alcalin avant la transformation en granulés sous la forme d'un oxyde de magnésium, d'hydroxyde de magnésium

ou d'un mélange d'oxyde et d'hydroxyde de magnésium.
Etant donné que l'étape de granulation implique d'humidifier
à l'eau le mélange avant granulation lorsqu'on utilise
l'oxyde de magnésium, une partie ou la totalité de l'oxyde
de magnésium peut être convertie en hydroxyde de magnésium.

Il est également avantageux d'incorporer un agent
de désintégration au comprimé alcalin du produit de l'in-
vention pour élever la vitesse à laquelle il se désintègre
dans l'estomac. On connaît diverses matières capables
d'assumer cette fonction dans le domaine de la préparation
de comprimés. Il s'agit de matières telles que l'amidon
de maïs, la fécule de pomme de terre, l'amidon de blé,
l'amidon modifié (par exemple Sta-Rx) et le sel de sodium
de l'amidon carboxyméthylé (par exemple Primojel). Ordinairement, ces matières sont présentes dans le comprimé alcalin en proportion comprise dans la plage d'environ 5 à environ 20 à 25 % en poids sur la base du poids total du comprimé alcalin. D'autres ingrédients peuvent être ajoutés au comprimé alcalin pour améliorer ses caractéristiques physiques ou organoleptiques ou pour faciliter la production de ce comprimé. Ainsi, un acide organique tel que l'acide citrique peut être ajouté pour accroître la dureté du comprimé alcalin afin de faciliter la manutention. De même, un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique ou un liquide siliconé peut être ajouté pour faciliter la compression des granulés alcalins.

Plusieurs procédés sont connus de l'homme de l'art et peuvent être utilisés dans la préparation des produits de la présente invention. Dans l'un des procédés préconisés, on prépare le comprimé alcalin en mélangeant tout d'abord l'ingrédient ou les ingrédients alcalins avec un agent de désintégration, par exemple l'amidon de maïs, jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène. Ce mélange est ensuite humidifié par un milieu aqueux chaud (par exemple de l'eau désionisée ou de l'eau distillée). Le cas échéant, l'acide organique, par exemple l'acide citrique, peut aussi être ajouté à la solution. On sèche ensuite le mélange humide résultant et on fait passer la matière séchée dans un

oscillateur à ouvertures de mailles convenables pour obtenir un produit granulé. D'autres excipients tels que des lubrifiants sont ajoutés et le produit granulé obtenu est ensuite pressé en un comprimé.

5 Les dimensions du comprimé alcalin sont calculées de manière qu'il contienne un poids maximal de matière dans un volume minimal, afin qu'il puisse être inséré facilement dans une capsule en gélatine, par exemple une capsule en gélatine N° 0. On obtient ce résultat en donnant au
10 comprimé alcalin une forme sphérique ou sub-sphérique dont la dimension diagonale ne dépasse pas le diamètre de l'extrémité ouverte de la capsule. Habituellement, le diamètre du comprimé dans sa plus grande dimension se situe dans la plage d'environ 5,71 à 6,1 mm, mais peut aller de 5,33
15 à environ 6,48 mm pour une capsule N° 0.

En raison de la difficulté de compression de granulés en un comprimé sphérique vrai dans la forme préconisée de mise en oeuvre de l'invention, on utilise un poinçon à bille d'emboutissage modifiée. On obtient ainsi un comprimé
20 sphérique modifié ayant la forme d'un cylindre plein à convexité supérieure et convexité inférieure. Dans ce cas, la dimension importante est le diamètre du comprimé dans la coupe longitudinale qui s'étend du sommet d'un côté vertical à la base de l'autre côté vertical. Le diamètre se situe
25 avantageusement dans la plage d'environ 5,33 à environ 5,71 ou 6,22 mm.

Lorsque les comprimés alcalins sont formés, on les envoie à un poste de remplissage où chacun d'eux est inséré dans le corps d'une capsule et la capsule contenant le
30 comprimé alcalin est transférée à un second poste où elle reçoit le mélange à base d'aspirine en poudre. Lorsque la capsule a reçu ce dernier mélange, elle est fermée avec sa moitié supérieure et le produit reçoit ainsi sa forme définitive.

35 Les capsules qui sont utilisées dans la présente invention peuvent être des capsules classiques en gélatine qui sont bien connues de l'homme de l'art. Leurs dimensions peuvent varier légèrement, mais il s'agit ordinairement

de capsules N°0, N°1, N°2 et N° 3. Etant donné qu'une grande vitesse d'absorption de l'aspirine dans le courant sanguin est une qualité désirable, il est avantageux d'utiliser une capsule qui soit capable de se dissoudre rapidement.

- 5 Cela étant, il est utile d'inclure dans la gélatine qui constitue la capsule environ 10 % en poids de carbonate de calcium sur la base du poids total de la capsule mentionnée.

10 D'autres détails de l'invention ressortent des exemples suivants, donnés à titre non limitatif.

EXEMPLE 1

Formule CL 1561-61

	<u>Dose unitaire mg/capsule</u>	<u>N° de l'in- grédient</u>	<u>Ingrédients</u>	<u>Quantité pour 60 000 capsules, en grammes</u>
15			Partie I, comprimé alcalin	
	50,00	1	Carbonate de magnésium	3000
	120,00	2	Carbonate de calcium	7200
	2,50	3	Acide citrique (Anhy.)	150
20	18,00	4	Amidon de maïs	1080
		5	Eau désionisée ou eau distillée	6000 ml
	<u>190,50</u>			
	0,38	6	Stéarate de magnésium	22,8
25	190,88 mg			11452,8
			Partie II, mélange à base d'aspirine	
	400,00	7	Aspirine, 0,177 mm	24.000
	66,00	8	Sta-Rx 1500 ¹	3.960
30	2,00	9	Cab-O-Sil ²	160
	<u>468,00</u>		Pds de mélange à base d'aspirine	28.080 g
	190,88		Pds de comprimé alcalin	
	<u>658,88</u>		Poids total de la capsule (net)	
Remarque	¹	Sta-Rx 1500 - amidon modifié		
35 Remarque	²	Cab-O-Sil - dioxyde de silicium colloïdal M-5		

Mode opératoire

Partie I - comprimé alcalin

(a) Les ingrédients 1, 2 et 4, c'est-à-dire le carbonate de magnésium, le carbonate de calcium et l'amidon de maïs, sont mélangés ensemble pendant 5 minutes.

(b) L'ingrédient 3, c'est-à-dire l'acide citrique, est dissous dans la quantité totale d'eau maintenue à 100°C.

(c) La solution obtenue dans l'étape (b) est incorporée au mélange de l'étape (a) dans un mélangeur et le tout est agité pendant 10 minutes.

(d) Le produit obtenu dans l'étape (c) est ensuite chargé dans un mélangeur "Tornado".

(e) Le produit de l'étape (d) est séché dans un appareil de séchage à lit fluide jusqu'à une teneur maximale en humidité de 0,5 % ; la température d'admission dans le dispositif de séchage est de 80 à 90°C tandis que la température de sortie est de 40 à 50°C.

(f) On fait ensuite passer le produit de l'étape (e) dans un oscillateur à mailles de 2,00 mm et on recueille la matière. Le stéarate de magnésium est ajouté comme lubrifiant et la matière résultante est pressée en un comprimé hémisphérique.

Pour préparer le comprimé hémisphérique à partir de la matière obtenue dans l'étape (f), on utilise un poinçon à bille modifiée. On obtient ainsi un comprimé alcalin qui pèse 190,88 mg. L'épaisseur du comprimé se situe dans la plage d'environ 5,46 à environ 5,59 mm.

Partie II - Mélange à base d'aspirine

(a) Les ingrédients 7, 8 et 9, c'est-à-dire l'aspirine, le produit Sta-Rx 1500 et le produit Cab-O-Sil, sont mélangés ensemble pendant 15 minutes dans un mélangeur en V. Avant son utilisation, le Sta-Rx 1500 est séché dans une étuve pendant deux heures à 51,7-65,5°C pour stabiliser sa teneur en humidité à un maximum de 5 %. Le mélange obtenu dans cette opération est utilisé pour remplir les capsules.

Pour la préparation des capsules, on utilise des capsules en gélatine N° 0. On fait tomber un comprimé alcalin préparé conformément au mode opératoire de la Partie I

dans la moitié inférieure (corps) de la capsule. On peut utiliser un plongeur pour s'assurer que le comprimé est abaissé par pression vers le fond de la capsule. On charge ensuite environ 468 mg du mélange à base d'aspirine dans la capsule et on applique la moitié supérieure (coiffe) de la capsule.

EXEMPLE 2

En suivant un mode opératoire analogue à celui qui est décrit dans l'exemple 1, on prépare la capsule suivante :

10	<u>Comprimé alcalin</u>	<u>CL-1565-25</u>	
		<u>mg/comprimé</u>	<u>g par lot (30 000)</u>
	Carbonate de magnésium	50	1500
	Carbonate de calcium	100	3000
	Amidon de maïs	18	540
15	Acide citrique	2,5	75
		<u>170,5 mg</u>	<u>5115 g</u>

On utilise 3000 ml d'eau à 100°C pour dissoudre l'acide citrique et pour préparer le lot de matières destiné à la granulation et à la formation de comprimés. La teneur en humidité de la matière alcaline est de 0,5 % au maximum.

Cette granulation est utilisée pour préparer deux groupes de comprimés alcalins pesant environ 170,5 mg mais préparés en utilisant des poinçons de tailles différentes, à savoir respectivement des poinçons concaves normaux de 6,35 mm et de 5,56 mm, chaque comprimé ayant un temps de désintégration de 20 secondes. Les comprimés ainsi obtenus sont utilisés dans la préparation des capsules suivantes :

(A) Formule CL 1565-25A

30	Aspirine en particules de 0,42 mm	325 mg
	Sta-Rx 1500	100 mg
	Comprimés alcalins, poinçon concave normal de 5,56 mm	170,5 mg
		<u>595,5 mg</u>

Remplissage à la main en capsules N° 0 (blanches)

(B) Formule CL 1565-25B

	Aspirine en particules de 0,42 mm	325 mg
	Sta-Rx 1500	100 mg
5	Comprimés alcalins, poinçon concave normal de 6,35 mm	170,5 mg
		595,5 mg

Remplissage à la main en capsules N° 0 (blanches)

EXEMPLE 3Granulation alcaline (CL 1565-42)

- 10 En suivant un mode opératoire analogue à celui qui a été décrit ci-dessus pour la préparation de la granulation alcaline, on prépare la granulation suivante :

Granulation alcaline

	<u>mg/comprimé</u>	<u>Poids du lot en kg</u>
15	Carbonate de magnésium	50
	Carbonate de calcium	100
	Acide citrique	2,5
	Amidon	18
20	Eau à 100°C, quantité suffisante	
	170,5	34,100 kg

On utilise 40 litres d'eau dans la préparation de la granulation. Cette granulation a une teneur en humidité après séchage, dans la plage de 0,1 à 0,2 %.

- 25 On prépare les comprimés alcalins en mélangeant la granulation ci-dessus avec le liquide siliconé 360 et du stéarate de magnésium conformément à la formule suivante :

CL 1565-44

	<u>Poids en grammes</u>
30	Granulation alcaline CL 1565-42
	Liquide siliconé 360
	Stéarate de magnésium
	1705,0
	8,525
	1,705
	1715,230 g

Cette matière est transformée par compression en comprimés à l'aide d'un poinçon sphérique spécial de 5,56 mm. Chaque comprimé pèse environ 171,5 mg et son épaisseur est comprise dans la plage de 5,21 à 5,33 mm.

- 5 Ces comprimés sont utilisés pour préparer deux groupes de produits en capsule identifiés par les codes CL 1565-44A et CL 1565-44B. Un comprimé est placé dans chaque capsule de gélatine N° 0 et le mélange à base d'aspirine est ensuite ajouté. Les formules des produits respectifs sont les suivantes :

CL-1565-44A

	<u>Poids en g</u>
Comprimé alcalin CL 1565-44	0,1715
Aspirine en particules de 0,42 mm	0,3250
15 Sta-Rx 1500	0,2195
Liquide siliconé 360	0,0050
	0,7210 g

CL 1565-44B

	<u>Poids en g</u>
20 Comprimé alcalin CL 1565-44	0,1715
Granulation d'aspirine à 10 % d'amidon	0,3611
Sta-Rx 1500	0,1834
Liquide siliconé 360	0,0050
	0,7210 g

- 25 Pour démontrer la stabilité de la composition de l'invention contenant un comprimé alcalin et un mélange à base d'aspirine dans une capsule comparativement à la même composition, excepté le fait que la matière alcaline est présente dans la capsule sous la forme d'une granulation et non d'un comprimé, on a effectué l'essai suivant :

30 Des échantillons de capsules CL 1565-44A, CL 1565-44B décrites ci-dessus et CL 1565-44D, ont été soumis à un essai d'endurance à 60°C sous humidité relative de 60 % pendant environ 88 heures.

- 35 Les échantillons CL 1565-44A et B contiennent un comprimé alcalin formé de 50 mg de MgCO_3 et de 100 mg de

15

CaCO_3 . L'échantillon CL 1565-44D contient une granulation alcaline de la même composition.

L'échantillon CL 1565-44A contient 5 g d'aspirine en particules de 0,42 mm et l'échantillon CL 1565-44B
5 contient 5 g d'aspirine 1,68/0,297.

La formule pour CL 1565-44D est la suivante :

CL 1565-44D

	<u>Poids par capsule, en g</u>
Granulation d'aspirine à 10 % d'amidon	0,3611
10 Granulation alcaline CL 1565-42	0,1705
Sta-Rx 1500	0,1309
Liquide siliconé 360	0,0050
	<u>0,6675 g</u>

15 La stabilité des produits respectifs est mesurée par l'acide salicylique total présent dans le comprimé après stockage. Les résultats de cet essai sont reproduits sur le tableau I ci-dessous :

<u>TABLEAU I</u>	
<u>Acide salicylique total (mg/capsule)</u>	
	<u>Initialement</u>
	<u>88 h à 60°C/HR 60 %</u>
CL 1565 44A	0,3
CL 1565-44B	0,2
25 CL 1565-44D	0,7

* l'échantillon a été complètement détérioré

Récapitulation

1. L'échantillon à granulation alcaline est entièrement détérioré.
2. Les résultats n'indiquent pas de différence notable entre les capsules contenant de l'aspirine en particules de 0,42 mm et la granulation d'aspirine à 10 % d'amidon.

EXEMPLE 4Formule CL 1565-83A

	<u>Dose unitaire</u> <u>mg/capsule</u>	<u>N° de l'in-</u> <u>grédient</u>	<u>Ingrédients</u>	<u>Quantité pour 120 000</u> <u>capsules, en grammes</u>
5			Partie I, comprimé alcalin	
	23,90	1	Carbonate de magnésium	2868
	95,60	2	Carbonate de calcium	11473,0
	38,24	3	Oxyde de magnésium	4588,8
10	2,87	4(a)	Amidon (interne)	2294,4
	16,25	4(b)	Amidon (externe)	
		5	Eau désionisée ou eau distillée	1000 ml
	176,86			
15	0,35	6	Stéarate de magnésium	42,0
	177,21 mg			21265,2
			Partie II, mélange à base d'aspirine	
20	20,00 Plage (10-30)	7	Amidon modifié 1500- Sta-Rx 1500 (séché)	2400,0
	2,00 Plage (2-5)	8	Diméthylpolysiloxane liquide 360 type médical, $3,5 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2/\text{s}$	240,0
25	0,20	9	Mono-oléate de polyoxy- éthylène (20) sorbitanne (Tween 80)	24,0
	500,00	10	Aspirine, particules de 0,177 mm	60 000,0
	704,20			62 664,0

30 Mode opératoire :

A. Granulation alcaline -

(a) Charger dans un mélangeur à bande hélicoïdale les ingrédients 1, 2 et 3, c'est-à-dire le carbonate de magnésium, le carbonate de calcium et l'oxyde de magnésium ;

35 (b) ajouter l'amidon interne (4a) à l'eau bouillante (100°C) pour hydrolyser l'amidon ;

- (c) ajouter (b) à (a) et mélanger intimement ;
(d) ajouter le reste d'amidon (externe 4b) à (c)
et agiter pendant 5 minutes ;
(e) faire passer (d) dans un broyeur "Tornado"
5 à tamis de 19,05 mm ;
(f) sécher (e) dans un dispositif de séchage à
lit fluide jusqu'à une teneur en humidité de 1-3 % au maxi-
mum ;
(g) faire passer la granulation séchée (f) dans
10 un oscillateur équipé d'un tamis de 1,68 mm d'ouverture
de mailles ; et
(h) ajouter l'ingrédient 6 (stéarate de magnésium)
et agiter dans un mélangeur en V.
- B. Comprimé alcalin -
15 Comprimer la granulation ci-dessus à l'aide d'un
poinçon sphérique spécial de 5,56 mm à un poids de 177,2 mg
et à une épaisseur de 5,71 mm et une dimension diagonale
de $6,22 \pm 0,13$ mm. Le temps de désintégration pour ce
comprimé est de 10-30 secondes.
- 20 C. Mélange à base d'aspirine -
Charger dans un mélangeur à bande hélicoïdale
l'ingrédient 10 (aspirine) et l'ingrédient 7 (Sta-Rx
séché). Mélanger 8 et 9 (c'est-à-dire le liquide siliconé
et le Tween 80) et pulvériser le tout sur le mélange d'as-
25 pirine et de Sta-Rx ; agiter pendant 10 minutes.
- D. Capsule finie -
En utilisant une machine à charger les capsules,
semi-automatique (par exemple Elanco 85) ou automatique
à grande vitesse (par exemple H&K 1200), introduire un
30 comprimé alcalin dans une capsule en gélatine N° 0 ouverte
vide en utilisant un dispositif d'alimentation. Ajouter
ensuite la quantité désirée de mélange d'aspirine (522,2 mg)
et fermer la capsule avec son capuchon.

Essai de capacité de consommation d'acide

- 35 On fait réagir des comprimés alcalins préparés
conformément à l'exemple 4 (CL 1565-83A) avec HCl 0,1N de
façon classique pour mesurer la capacité totale de

consommation d'acide (CCA). On trouve 4,3 méq. $\pm$ 0,2
comparativement à une valeur théorique de 4,3 méq. En
revanche, un comprimé de taille similaire (190 mg) formé
de 50 mg de carbonate de magnésium et de 120 mg de car-
5 bonate de calcium a une valeur CCA de 3,4 méq. seulement
mesurée de la même façon.

Il va de soi que la présente invention n'a été
décrite qu'à titre explicatif mais nullement limitatif,
et que de nombreuses modifications peuvent y être apportées
10 sans sortir de son cadre.

REVENDICATIONS

1. Forme posologique unitaire en capsule, caracté-
risée en ce qu'elle renferme au moins un comprimé alcalin
et un mélange à base d'aspirine, ce dernier étant présent
5 dans ladite capsule sous la forme d'une poudre ou de gra-
nulés.

2. Forme posologique unitaire suivant la reven-
dication 1, caractérisée en ce que le comprimé alcalin a
une épaisseur comprise dans la plage d'environ 5,33 à
10 environ 6,22 mm, le comprimé ayant de préférence une forme
sphérique ou sub-sphérique.

3. Forme posologique unitaire suivant la reven-
dication 2, caractérisée en ce que l'aspirine est présente
dans ladite capsule en quantité comprise dans une plage
15 d'environ 160 à environ 650 mg par capsule, de préférence
dans la plage d'environ 400 à environ 500 mg par capsule.

4. Forme posologique unitaire suivant la reven-
dication 3, caractérisée en ce que la matière alcaline
contenue dans la capsule est présente en proportion d'en-
viron 30 à environ 100 % en poids sur la base du poids
20 total de l'aspirine contenue dans la capsule.

5. Forme posologique unitaire suivant l'une quel-
conque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que
le comprimé alcalin comprend un mélange de matières alca-
lines, de préférence un mélange de carbonate de magnésium
25 et de carbonate de calcium, le rapport sur base pondérale
du carbonate de calcium au carbonate de magnésium présents
dans la capsule étant compris de préférence dans la plage
de 1:1 à 3:1.

30 6. Forme posologique unitaire en capsule suivant
la revendication 3, caractérisée en ce que
la capsule renferme au moins un comprimé
alcalin et un mélange à base d'aspirine, ledit mélange
étant présent dans la capsule sous forme de poudre ou de
35 granulés, le comprimé alcalin comprenant un mélange de
carbonate de calcium, de carbonate de magnésium et d'un
composé oxy de magnésium choisi entre l'oxyde de magnésium,
l'hydroxyde de magnésium et un mélange d'oxyde de magnésium

et d'hydroxyde de magnésium, l'aspirine étant présente dans la capsule en quantité de 325 à environ 650 mg, de préférence d'environ 400 à environ 650 mg.

5 7. Forme posologique unitaire suivant l'une des revendications 3 et 6, caractérisée en ce que la quantité de matière alcaline contenue dans la capsule se situe entre environ 20 et environ 150 % en poids sur la base du poids total de l'aspirine contenue dans la capsule.

10 8. Forme posologique unitaire suivant l'une des revendications 6 et 7, caractérisée en ce que la matière alcaline comprend sur la base du poids de l'aspirine dans la capsule :

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

20 9. Forme posologique unitaire suivant la revendication 8, caractérisée en ce que le composé oxy de magnésium est l'oxyde de magnésium, l'hydroxyde de magnésium ou un mélange d'oxyde de magnésium et d'hydroxyde de magnésium.

25 10. Forme posologique unitaire suivant l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisée en ce que l'aspirine est contenue dans la capsule en quantité d'environ 500 mg.

30 11. Forme posologique unitaire suivant la revendication 6, caractérisée en ce qu'au moins un autre ingrédient pharmaceutiquement actif est contenu dans la capsule.

35 12. Forme posologique unitaire suivant la revendication 11, caractérisée en ce que l'ingrédient pharmaceutiquement actif additionnel est un autre analgésique, un agent décongestif, un agent antihistaminique ou un mélange d'un agent décongestif, d'un agent antihistaminique et d'un agent antitussif.