

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 26243

⑤4 Composition pharmaceutique sèche à libération lente contenant un excipient sec et procédés pour préparer cette composition et cet excipient.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 47/00.

⑫2 Date de dépôt..... 10 décembre 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *EUA, 10 décembre 1979, n° 102,227.*

④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 26 du 26-6-1981.

⑦1 Déposant : LOWEY Hans, résidant aux EUA.

⑦2 Invention de : Hans Lowey.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne une nouvelle composition pharmaceutique sèche à libération lente contenant un excipient sec et des procédés pour préparer cette composition et cet excipient.

En particulier, l'invention concerne une nouvelle
5 composition sèche à action prolongée contrôlée constituée d'un excipient (matière de base) sec en mélange avec une quantité efficace d'un agent thérapeutique ou médicament. Les produits à libération lente sous forme de pastilles, de comprimés à laisser fondre dans la bouche, de comprimés à avaler ou de suppositoires préparés
10 selon l'invention peuvent recevoir des applications classiques ou des applications auparavant impossibles. L'invention concerne également un excipient sec que l'on peut mélanger à un agent thérapeutique hygroscopique pour produire une composition pharmaceutique sèche efficace. L'excipient sec s'utilise aussi bien avec
15 des matières non hygroscopiques qu'avec des matières hygroscopiques.

Les avantages des produits à action lente ou à libération prolongée sont bien connus dans l'art et sont extrêmement importants en pharmacie. L'emploi de tels produits permet une médication uniforme et continue pendant une durée prolongée permettant
20 d'obtenir une teneur sanguine stable et désirée du médicament sans nécessiter d'administrations fréquentes du médicament. On doit tenir compte de nombreux objectifs pour préparer une composition pharmaceutique à libération contrôlée efficace. Parmi ces objectifs, figurent l'obtention d'une dissolution et d'une efficacité uniformes et constantes pendant une durée prolongée, la facilité de préparation,
25 l'acceptabilité de la saveur et l'adaptabilité à l'emploi avec une grande diversité d'agents thérapeutiques.

Les compositions à action prolongée connues n'atteignent que certains de ces objectifs. Par exemple, certaines compositions
30 thérapeutiques à libération prolongée connues utilisent une matière de base constituée d'un copolymère d'une matière cellulosique en mélange avec un ingrédient thérapeutique actif. Le copolymère utilisé est difficile à fabriquer et a une teneur en humidité qui le rend inacceptable pour l'emploi avec des matières hygroscopiques.
35 L'humidité contenue dans les copolymères connus utilisés comme matières de base provoque, par exemple, la production d'acide

salicylique lorsque l'aspirine vient en contact avec le copolymère. L'acide salicylique ainsi produit a une saveur et une odeur indésirables et le produit ne peut être commercialisé sous cette forme. Il est donc souhaitable de mettre au point un excipient pharmaceutique sec que l'on puisse utiliser de façon efficace avec des agents thérapeutiques actifs hygroscopiques tels que l'aspirine. Pour maximiser l'efficacité et l'adaptabilité d'un excipient à l'emploi avec des matières non hygroscopiques et hygroscopiques, un nouvel excipient sec ayant une teneur minimale en humidité est particulièrement important.

L'emploi de dérivés cellulosiques tels que l'hydroxypropylméthylcellulose comme ingrédients des compositions pharmaceutiques est connu. Cependant, aucune de ces compositions connues ne s'est révélée efficace en mélange avec des agents thérapeutiques hygroscopiques. Ainsi, le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 590 117 indique qu'il est inapproprié d'utiliser de l'hydroxypropylméthylcellulose comme excipient de pastilles à effet prolongé pour l'administration de médicaments actifs. L'emploi de gommes très visqueuses, telles que de l'hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 15 000 cP en solution à 2 % à 20°C, s'est révélé inacceptable car les pastilles s'écaillent dans la bouche au lieu de se dissoudre uniformément. Au contraire, les pastilles contenant de l'hydroxypropylméthylcellulose de faible viscosité, bien qu'elles ne posent pas de problème d'écaillage, ont un effet poissant dû au caractère très visqueux et adhésif de la salive produite. Des progrès ultérieurs, comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 870 790, consistent à mélanger un ingrédient thérapeutique actif avec un copolymère d'une poudre préhumidifiée d'hydroxypropylméthylcellulose que l'on peut également éventuellement mélanger avec une poudre d'éthylcellulose. La période de libération du médicament actif est fonction de la teneur prédéterminée en humidité de la poudre de cellulose alkylée servant d'excipient ; cependant, les compositions pharmaceutiques contenant un tel copolymère humidifié ne peuvent pas être utilisées avec succès avec des matières hygroscopiques.

On recherche donc une composition pharmaceutique sèche à action prolongée contrôlée que l'on puisse préparer facilement et

de façon peu coûteuse, possédant toutes les propriétés désirables de dissolution uniforme et continue pendant une durée prolongée et qu'on puisse également utiliser avec une plus grande variété de médicaments, y compris ceux qui sont hygroscopiques.

5 L'invention a pour objets :

une composition pharmaceutique à action lente contrôlée que l'on peut utiliser de façon efficace avec des agents thérapeutiques hygroscopiques ou non hygroscopiques ;

10 une nouvelle matière de base constituée d'un excipient sec que l'on peut utiliser en mélange avec des agents thérapeutiques hygroscopiques et qui est également facile et peu coûteuse à préparer ;

15 un procédé pour produire une composition pharmaceutique sèche à action prolongée contrôlée contenant un nouvel excipient sec ; et

un procédé et une composition pour préparer une composition pharmaceutique sèche à libération prolongée que l'on peut administrer sous forme de pastilles, de comprimés à laisser fondre dans la bouche, de comprimés à avaler ou de suppositoires.

20 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront de la description qui suit.

Selon l'invention, on utilise un excipient sec préparé par mélange d'une proportion prépondérante d'hydroxypropylméthylcellulose avec une proportion moindre d'hydroxypropylcellulose. Dans
25 la présente description, tous les pourcentages de l'excipient sec sont exprimés par rapport à la composition sèche et les teneurs en eau sont également exprimées par rapport à la composition sèche de l'excipient sec. On sèche l'excipient jusqu'à une teneur en humidité inférieure à 1 %. On combine l'excipient sec ainsi obtenu avec une
30 quantité thérapeutique efficace d'un médicament actif et, si on le désire, un lubrifiant approprié, pour former une composition pharmaceutique sèche. On peut également ajouter du lait écrémé à l'excipient sec pour améliorer encore son efficacité. On façonne ensuite cette composition et on la comprime de façon appropriée
35 pour qu'on puisse la laisser séjourner dans la bouche pour l'administration buccale ou sublinguale, l'avalier pour l'absorption par les voies gastro-intestinales ou l'utiliser comme suppositoire.

On peut utiliser de façon efficace l'excipient sec ainsi obtenu avec des agents thérapeutiques non hygroscopiques ou hygroscopiques.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on prépare une composition pharmaceutique sèche à libération contrôlée avec un excipient sec constitué de 80 à 95 % d'hydroxypropylméthylcellulose et de 20 à 5 % d'hydroxypropylcellulose. On sèche l'excipient à une teneur en humidité ne dépassant pas 1 %. Pour accroître encore l'efficacité de l'excipient sec, lorsqu'on l'utilise avec des matières hygroscopiques, la teneur en humidité ne doit pas dépasser 0,5 %.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, on utilise de l'hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité comprise entre 50 et 4 000 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 20°C. Il est également avantageux d'utiliser de l'hydroxypropylcellulose ayant une viscosité comprise entre 1 500 et 2 500 cP pour une solution aqueuse à 1 % ou de 4 000 à 6 500 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 25°C.

On préfère tout particulièrement préparer une composition pharmaceutique sèche à libération prolongée contrôlée constituée de 40 à 70 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité d'environ 50 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 20°C, 40 à 20 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité d'environ 4 000 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 20°C et 20 à 5 % d'hydroxypropylcellulose.

Les propriétés de l'hydroxypropylméthylcellulose ayant des viscosités de 50 à 4 000 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 20°C sont connues et ces produits sont commercialisés respectivement sous le nom de Methocel E-50 et E-4M (marque déposée de Dow Chemical Company). L'hydroxypropylcellulose que l'on utilise selon l'invention est connue et est commercialisée sous le nom de Klucel (marque déposée de Hercules Inc.). On combine des préparations d'hydroxypropylméthylcellulose ayant des viscosités comprises entre 50 et 4 000 cP à de l'hydroxypropylcellulose pour former l'excipient sec.

De préférence, avant l'emploi, on maintient l'hydroxypropylméthylcellulose et l'hydroxypropylcellulose pendant au moins

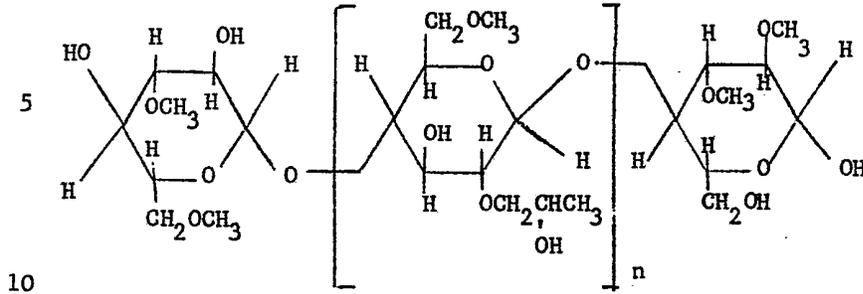
24 h dans une humidité relative constante ne dépassant pas environ 40 %. Après avoir mélangé ces deux composants selon le procédé de l'invention et ajouté l'ingrédient actif, on peut comprimer et façonner la composition pharmaceutique sèche sous une forme pharmaceutique solide appropriée. Selon les conditions dans lesquelles on comprime la matière ainsi que selon les proportions relatives d'hydroxypropylméthylcellulose et d'hydroxypropylcellulose utilisées, on peut prédéterminer et faire varier la période de libération uniforme et continue de l'ingrédient actif.

10 Si on comprime la composition pharmaceutique sous une faible pression, on peut préparer une pastille pouvant être sucée ou utilisée dans la bouche. On obtient une libération contrôlée de l'agent thérapeutique actif qui est absorbé par les muqueuses pour être introduit dans la circulation sanguine. Si on utilise des
15 pressions plus élevées pour comprimer la matière pharmaceutique, on peut préparer des compositions pharmaceutiques plus dures et à action plus prolongée convenant à l'administration rectales ou vaginale ou pouvant être avalées sous forme d'un comprimé. Les produits
20 finals peuvent de plus contenir des adjuvants, tels que des colorants, des arômes, des édulcorants pharmaceutiques et des conservateurs.

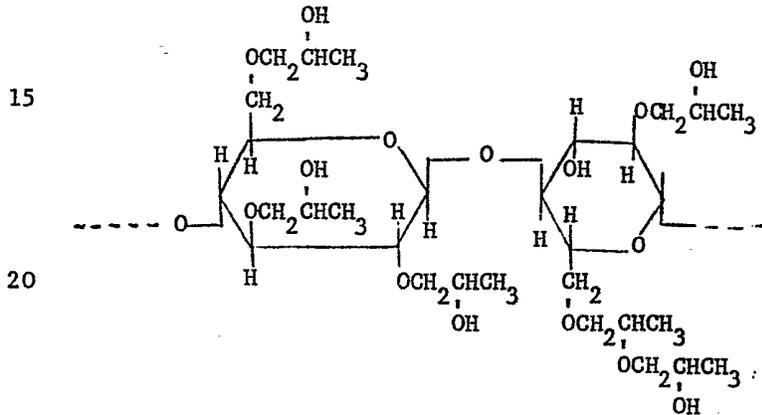
Les compositions pharmaceutiques obtenues avec, comme matière de base, l'excipient sec de l'invention ont une action prolongée et contrôlée qui permet la libération uniforme et continue
25 des agents thérapeutiques actifs pendant des durées prolongées atteignant environ 1 à 8 h ou plus. On peut ajuster de façon appropriée la durée, l'uniformité et la continuité de la libération de l'ingrédient thérapeutique actif par modification des quantités
30 relatives de l'hydroxypropylméthylcellulose et de l'hydroxypropylcellulose et/ou par modification de la surface du produit fini. Les compositions pharmaceutiques sèches de l'invention présentent une grande diversité d'applications selon la forme d'administration et la nature particulière de l'agent thérapeutique actif combiné à l'excipient sec.

35 Un procédé illustrant la préparation d'une composition pharmaceutique sèche de l'invention va maintenant être décrit. On

utilise comme hydroxypropylméthylcellulose le Methocel E-50 répondant à la formule développée suivante :



On utilise comme hydroxypropylcellulose le Klucel répondant à la formule développée suivante :



On conserve toutes les matières premières, y compris

25 l'hydroxypropylméthylcellulose et l'hydroxypropylcellulose, dans une humidité relative contrôlée ne dépassant pas 40 % ou on les met dans une telle humidité pendant au moins 24 h. On mélange pendant environ 30 min les hydroxypropylméthylcellulose ayant des viscosités différentes, puis on ajoute l'hydroxypropylcellulose

30 et on mélange pendant environ 15 min. On sèche ensuite le mélange jusqu'à une teneur en humidité ne dépassant pas 1 % pour obtenir un excipient sec. De façon avantageuse, si on ne l'utilise pas immédiatement, on peut conserver le mélange ainsi obtenu dans un

35 Après avoir préparé l'excipient sec, on peut lui mélanger un ingrédient thérapeutique actif et un lubrifiant désirés quelconques de façon connue et classique pour obtenir une compo-

tion pharmaceutique active. On comprime ensuite ce mélange final, de préférence, à environ 40 % d'humidité pour obtenir une forme pharmaceutique sèche appropriée que l'on peut emballer ou conserver à la température ordinaire.

- 5 On peut utiliser l'excipient sec préparé selon l'invention avec divers agents thérapeutiques dont quelques-uns sont illustrés par les exemples non limitatifs suivants.

EXEMPLE 1

Comprimés à laisser fondre dans la bouche

10	N°	Composants	Grammes
	1	nitroglycérine et lactose (1:9)	50
	2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	40
	3	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	25
	4	hydroxypropylcellulose	5
15	5	acide stéarique (triple passage)	1
	6	Lactose U.S.P.* anhydre séché par pulvérisation	47,5

*U.S.P. = United States Pharmacopeia

Les compositions des exemples 2 à 13 sont des comprimés à avaler.

20 EXEMPLE 2

25	N°	Composants	Grammes
	1	nitroglycérine et lactose (1:9)	28,6
	2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	200
	3	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	75
	4	hydroxypropylcellulose	25
	5	stéarate de magnésium	1,5
	6.	Syloid 244	2,5
	7	acide stéarique	2,5

EXEMPLE 3

N°	Composants	Grammes
1	Théophylline	105
2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	200
5 3	hydroxypropylméthylcellose E-4M	60
4	hydroxypropylcellulose	15
5	acide stéarique	6,0
6	stéarate de magnésium	6,0
7	Syloid 244	3,0

10 EXEMPLE 4

N°	Composants	Grammes
1	gluconate de quinidine	324,0
2	amidon de maïs U.S.P.	152,0
3	gomme arabique U.S.P.	136,0
15 4	hydroxypropylméthylcellulose E-50	225
5	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	30
6	hydroxypropylcellulose	20
7	Carbowax 6000 W	7,0
8	aromes de cerises	16,0

20 EXEMPLE 5

N°	Composants	Grammes
1	oxytétracycline dihydratée	162,5
2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	110
3	hydroxypropylméthylcellose E-4M	70
25 4	hydroxypropylcellulose	20
5	Syloid	4,0
6	acide stéarique	7,0

EXEMPLE 6

N°	Composants	Grammes
1	nitrofurantoïne	100,0
2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	125
5 3	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	100
4	hydroxypropylcellulose	25
5	Syloid	1,0
6	acide stéarique	5,0

EXEMPLE 7

N°	Composants	Grammes
10 1	aminophylline	300,0
2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	80
3	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	50
4	hydroxypropylcellulose	20
15 5	Syloid	3,0
6	acide stéarique	7,0

EXEMPLE 8

N°	Composants	Grammes
1	acide ascorbique	100,0
20 2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	40
3	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	25
4	hydroxypropylcellulose	10
5	acide stéarique	1,0
6	Syloid	2,0

EXEMPLE 9

N°	Composants	Grammes
1	aspirine U.S.P. **	500,0
2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	225
3	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	30
4	hydroxypropylcellulose	20
5	glycine	45,0
6	Syloid	4,5

** Les excipients autres que ceux de l'invention contenant plus de 0,5 % d'humidité peuvent provoquer en 90 jours une altération de l'aspirine par cristallisation ou libération d'une quantité excessive d'acide salicylique.

EXEMPLE 10

N°	Composants	Grammes
1	hydroxyde de magnésium	486,0
2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	225,0
3	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	60,0
4	hydroxypropylcellulose	15,0
5	gomme arabique	10,0
6	Syloid 244	5,0
7	acide stéarique	10,0

EXEMPLE 11

N°	Composants	Grammes
1	dihydroergotamine-méthanesulfonate	2,50
2	butylhydroxyanisole	1,25
3	hydroxypropylméthylcellulose E-50	120,00
4	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	120,00
5	hydroxypropylcellulose	60,0
6	Syloid 244	2,0
7	acide stéarique	4,0

EXEMPLE 12

N°	Composants	Grammes
1	dexaméthasone	2,34
2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	125,00
5 3	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	100,00
4	hydroxypropylcellulose	25,0
5	Syloid 244	3,0
6	acide stéarique	6,0

EXEMPLE 13

N°	Composants	Grammes
10 1	chlorure de potassium	250,00
2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	240,0
3	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	80,0
4	hydroxypropylcellulose	80,0
15 5	Carbowax 6000 W	10,0
6	Syloid 244	10,0

EXEMPLE 14Pastilles

N°	Composants	Grammes
20 1	Prednisolone	15,75
2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	85
3	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	65
4	hydroxypropylcellulose	25
5	Syloid	1,00
25 6	acide stéarique	2,5

EXEMPLE 15Pastilles

N°	Composants	Grammes
1	dextrométorphane	25,0
5 2	hydroxypropylméthylcellulose E-50	85
3	hydroxypropylméthylcellulose E-4M	65
4	hydroxypropylcellulose	25
5	lait écrémé en poudre	25,0

Bien entendu, diverses modifications peuvent être
10 apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui
viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs
sans sortir du cadre de l'invention.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Procédé pour préparer une composition pharmaceutique sèche à libération lente et contrôlée contenant un agent thérapeutique et un excipient sec, caractérisé en ce qu'il consiste à
- 5 (a) former un excipient sec constitué de 80 à 95 % d'hydroxypropylméthylcellulose et de 20 à 5 % d'hydroxypropylcellulose,
- (b) sécher cet excipient à une teneur en humidité ne dépassant pas 1 %,
- 10 (c) mélanger l'excipient sec avec une quantité thérapeutique efficace d'un agent thérapeutique pour former la composition pharmaceutique sèche, et
- (d) comprimer cette composition pharmaceutique sèche sous une forme appropriée.
- 15 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'excipient sec contient de l'hydroxypropylcellulose ayant une viscosité comprise entre 50 et 400 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 20°C.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'excipient sec contient de l'hydroxypropylcellulose ayant une viscosité comprise entre 1 500 et 2 500 cP pour une solution aqueuse à 1 % à 25°C ou entre 4 000 et 6 500 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 25°C.
- 20 4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'excipient sec contient 40 à 75 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité d'environ 50 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 20°C et 40 à 20 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité d'environ 4 000 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 20°C et 20 à 5 % d'hydroxypropylcellulose.
- 25 5. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 4, caractérisé en ce qu'on sèche l'excipient sec à une teneur en humidité ne dépassant pas 0,5 %.
- 30 6. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 4, caractérisé en ce qu'on expose l'hydroxypropylméthylcellulose et l'hydroxypropylcellulose à une humidité ne dépassant pas 40 % pendant au moins 24 h.
- 35

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la composition pharmaceutique sèche est sous forme de pastilles, de comprimés à laisser fondre dans la bouche, de comprimés à avaler ou de suppositoires.
- 5 8. Procédé pour préparer un excipient sec, caractérisé en ce qu'il consiste à :
- (a) mélanger 80 à 95 % d'hydroxypropylméthylcellulose et 20 à 5 % d'hydroxypropylcellulose et
- (b) sécher cet excipient à une teneur en humidité
- 10 ne dépassant pas 1 %.
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'excipient sec contient de l'hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité comprise entre 50 et 4 000 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 20°C.
- 15 10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'excipient sec contient de l'hydroxypropylcellulose ayant une viscosité comprise entre 1 500 et 2 500 cP pour une solution aqueuse à 1 % à 25°C ou de 4 000 à 6 500 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 25°C.
- 20 11. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'excipient sec contient 40 à 75 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité d'environ 50 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 20°C, 40 à 20 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité d'environ 4 000 cP pour une solution aqueuse à
- 25 2 % à 20°C et 20 à 5 % d'hydroxypropylcellulose.
12. Procédé selon l'une des revendications 8 ou 11, caractérisé en ce qu'on sèche l'excipient sec à une teneur en humidité ne dépassant pas 0,5 %.
13. Procédé selon l'une des revendications 8 ou 11,
- 30 caractérisé en ce qu'on expose l'hydroxypropylméthylcellulose et l'hydroxypropylcellulose à une humidité ne dépassant pas 40 % pendant au moins 24 h.
14. Composition pharmaceutique sèche à libération prolongée, caractérisée en ce qu'elle est constituée de :
- 35 (a) un excipient sec constitué de 80 à 95 % d'hydroxypropylméthylcellulose et de 20 à 5 % d'hydroxypropylcellulose, cet excipient ne contenant pas plus de 1 % d'humidité, et

(b) jusqu'à 600 mg d'un agent thérapeutique actif.

15. Composition pharmaceutique pour suppositoires, caractérisée en ce qu'on utilise jusqu'à 1 200 mg de l'agent thérapeutique actif.
- 5 16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle contient de plus une quantité efficace d'un lubrifiant pharmaceutique approprié.
17. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'excipient sec contient de l'hydroxypropyl-
10 méthylcellulose ayant une viscosité comprise entre 50 et 4 000 cP pour une solution aqueuse à 1 % à 20°C.
18. Composition pharmaceutique selon la revendication 17, caractérisée en ce que l'excipient sec contient de l'hydroxypropyl-
cellulose ayant une viscosité comprise entre 1 500 et 2 500 cP pour
15 une solution aqueuse à 1 % à 25°C ou de 4 000 à 6 500 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 25°C.
19. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce que le véhicule sec contient 40 à 75 % d'hydroxy-
propylméthylcellulose ayant une viscosité d'environ 50 cP pour une
20 solution aqueuse à 2 % à 20°C, 40 à 20 % d'hydroxypropylméthylcel-
lulose ayant une viscosité d'environ 4 000 cP pour une solution
aqueuse à 2 % à 20°C et 20 à 5 % d'hydroxypropylcellulose.
20. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 ou 19, caractérisée en ce que l'excipient sec a une teneur
25 en humidité ne dépassant pas 0,5 %.
21. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 ou 19, caractérisée en ce qu'on expose l'hydroxypropyl-
méthylcellulose et l'hydroxypropylcellulose à une humidité ne dépassant pas 40 % pendant au moins 24 h.
- 30 22. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 ou 19, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de pastilles, de comprimés à laisser fondre dans la bouche, de comprimés à avaler ou de suppositoires.
23. Excipient sec, caractérisé en ce qu'il est constitué
35 de 80 à 95 % d'hydroxypropylméthylcellulose et de 20 à 5 % d'hydroxypropylcellulose, cet excipient ne contenant pas plus de 1 % d'humidité.

24. Excipient sec selon la revendication 23, caracté-
risé en ce qu'il contient de l'hydroxypropylméthylcellulose ayant
une viscosité comprise entre 50 et 4 000 cP pour une solution aqueuse
à 2 % à 20°C.
- 5 25. Excipient sec selon la revendication 24, caractérisé
en ce qu'il contient de l'hydroxypropylcellulose ayant une viscosité
comprise entre 1500 et 2 500 cP pour une solution aqueuse à 1 % à
25°C ou de 4 000 à 6 500 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 25°C.
26. Excipient sec selon la revendication 23, caractérisé
10 en ce qu'il contient 40 à 75 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant
une viscosité d'environ 50 cP pour une solution aqueuse à 2 % à
20°C, 40 à 20 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité
d'environ 4 000 cP pour une solution aqueuse à 2 % à 20°C et 20 à
5 % d'hydroxypropylcellulose.
- 15 27. Excipient sec selon l'une des revendications 23 ou 26,
caractérisé en ce que la teneur totale en humidité est inférieure à
0,5 %.
28. Excipient sec selon l'une des revendications 23 ou 26,
caractérisé en ce qu'on expose l'hydroxypropylméthylcellulose et
20 l'hydroxypropylcellulose à une humidité ne dépassant pas 40 % pendant
au moins 24 h.