



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1010963A3

NUMERO DE DEPOT : 09700319

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 02 Mars 1999

**Le Ministre des Affaires Economiques,**

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

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

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

Vu le procès verbal dressé le 08 Avril 1997 à 11H30 à l'Office de la Propriété Industrielle

**ARRETE :**

ARTICLE 1.- Il est délivré à : Novartis AG  
Schwarzwaldallee 215, CH-4002 BALE(SUISSE)


représenté(e)(s) par : MOLAC Béatrice, SANDOZ S.A., Lichtstrasse 35 - CH 4002 Bale SUISSE.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A ENROBAGE ENTERIQUE.

PRIORITE(S) 12.04.96 GB GBA 9607564 24.10.96 GB GBA 9622028

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

Bruxelles, le 02 Mars 1999  
PAR DELEGATION SPECIALE :

  
L. WUYTS  
CONSEILLER

Compositions pharmaceutiques à enrobage entérique

La présente invention a pour objet l'acide mycophénolique.

L'acide mycophénolique également désigné MPA dans la présente description, a été isolé pour la première fois en 1896 et a été l'objet de recherches intensives en tant que médicament d'intérêt commercial potentiel. On sait qu'il exerce une activité anti-tumorale, anti-virale, immunosuppressive, anti-psoriasique et anti-inflammatoire [voir par exemple W.A. Lee et coll., *Pharmaceutical Research* (1990), 7, p.161-166 et les références citées dans la description]. Le MPA en tant qu'agent anti-cancéreux a été l'objet de publications de la part de scientifiques de la société Lilly, voir par exemple M.J. Sweeney et coll., *Cancer Research* (1972), 32, 1795-1802 et de la société ICI, voir par exemple le document GB 1 157 099 et 1 203 328 et en tant qu'agent immunosuppresseur, voir par exemple A. Mitsui et coll., *J. Antibiotics* (1969) 22, p. 358-363. Dans l'article susmentionné de W.A. Lee et coll., il est indiqué que des tentatives ont été faites pour augmenter la biodisponibilité ou la spécificité du MPA en produisant des dérivés. On pensait que la faible biodisponibilité de l'acide était provoquée par des facteurs indéterminés tels que la complexation du médicament dans la lumière gastro-intestinale, l'étroite fenêtre d'absorption, le métabolisme avant l'absorption etc... On a décrit la préparation de l'ester morpholinoéthylrique, également connu comme mycophénolate de mofetil (parfois désigné MMF dans la présente description) qui a une biodisponibilité bien plus élevée que celle du MPA (100% pour le MMF et 43% pour le MPA). Ce dérivé a été récemment mis sur le marché comme immunosuppresseur pour le traitement ou la prévention des rejets de greffes d'organes ou de tissus à des doses quotidiennes comprises entre environ 200 mg et environ 3 g par voie orale, par exemple environ 2 g par voie orale. La compatibilité des patients avec le MMF n'est pas idéale, entre autres à cause des effets secondaires, par exemple au niveau gastro-intestinal, dont l'origine est inconnue.

La Demanderesse a maintenant trouvé à l'issue de nombreux essais que lorsque les sels de l'acide mycophénolique ont un enrobage entérique ou sont adaptés pour une libération dans la partie supérieure des intestins, par exemple dans le duodénum, le jéjunum et/ou l'iléon, ils sont des médicaments efficaces et bien

tolérés, en particulier pour des indications immunosuppressives, spécialement pour le traitement ou la prévention des rejets d'allogreffes ou de xénogreffes d'organes, de tissus ou cellulaires, par exemple après une transplantation ou pour le traitement ou la prévention de maladies à médiation immunitaire (maladies auto-immunes) et ont des caractéristiques de biodisponibilité et de stabilité intéressantes. En outre, ils nécessitent de plus faibles doses unitaires que le MMF, ce qui facilite leur administration.

Selon un premier aspect, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique comprenant un sel de l'acide mycophénolique, la composition étant adaptée pour libérer le sel mycophénolate dans la partie supérieure du tractus intestinal (désignée ci-après "composition de l'invention"). La composition peut être adaptée selon n'importe quelle manière habituelle, de préférence par des moyens appropriés pour empêcher la libération du mycophénolate dans l'estomac et pour assurer la libération dans la partie supérieure du tractus intestinal. Selon un autre aspect, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant un sel pharmaceutiquement acceptable de l'acide mycophénolique, ce sel étant enrobé.

De tels sels sont des sels cationiques, par exemple des sels de métaux alcalins, spécialement des sels de sodium. Les mycophénolates de sodium sont connus, par exemple d'après le brevet sud-africain 68/4959. Nous préférons utiliser le sel monosodique. Ce dernier peut être obtenu sous forme cristalline par recristallisation dans un mélange acétone/éthanol, si nécessaire, avec de l'eau;  $F = 189-191^{\circ}\text{C}$ .

L'invention concerne plus spécifiquement une composition solide à enrobage entérique sous forme de dose unitaire destinée à une application par voie orale, le noyau de la composition contenant du mycophénolate de sodium sous forme solide ou liquide.

Par l'expression "noyau", on entend du mycophénolate de sodium (ou un autre sel cationique), si nécessaire en association avec une autre matière physiologiquement acceptable, et qui peut être entouré d'un enrobage entérique. L'expression "noyau" comprend, dans un sens large, non seulement des comprimés, pastilles ou granulés, mais également des gélules, par exemple des gélules de gélatine ou d'amidon dures ou molles. De tels "noyaux" peuvent être préparés selon les

méthodes habituelles. On a trouvé que les sels de l'acide mycophénolique, en particulier le sel de sodium, sont particulièrement intéressants pour la préparation de comprimés. Lorsque des noyaux de comprimés sont utilisés, ils ont de préférence une dureté comprise entre environ 10 et 70N.

Les pastilles ou les granulés, après application de l'enrobage entérique tel que décrit ci-après, peuvent être utilisés tels quels ou pour le remplissage de gélules, par exemple de gélules de gélatine dures. Si nécessaire, les gélules peuvent également être revêtues d'un enrobage entérique, par exemple selon les méthodes habituelles.

D'autres ingrédients pharmaceutiquement acceptables peuvent être présents dans les noyaux, par exemple ceux utilisés habituellement pour la préparation de compositions pharmaceutiques, par exemple des masses de remplissage, par exemple le lactose, des agents d'écoulement, par exemple la silice, et des lubrifiants, par exemple le stéarate de magnésium.

Par "enrobage entérique", on entend tout enrobage pharmaceutiquement acceptable empêchant la libération de la substance active dans l'estomac et se désintégrant suffisamment dans le tractus intestinal (par contact avec les sucs intestinaux presque neutres ou alcalins) pour permettre l'absorption de la substance active à travers les parois du tractus intestinal. Divers essais in vitro destinés à déterminer si un enrobage peut ou non être classé comme enrobage entérique ont été publiés dans la pharmacopée de divers pays.

L'expression "enrobage entérique" telle qu'utilisée dans la description, fait plus spécifiquement référence à un enrobage qui demeure intact pendant au moins 2 heures en contact avec les sucs gastriques artificiels tels que du HCl ayant un pH de 1 à 36-38°C et se désintègre ensuite de préférence en l'espace de 30 minutes dans les sucs intestinaux artificiels tels qu'une solution tamponnée de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ayant un pH de 6,8.

L'épaisseur de l'enrobage peut varier et dépend notamment de sa perméabilité dans l'eau et les acides. Un enrobage représentatif peut être d'environ 16-30 mg, par exemple 16-20 ou jusqu'à 25 mg sur une gélule de gélatine de taille 1. Des épaisseurs similaires peuvent être appliquées dans d'autres formulations.

On obtient en général des résultats satisfaisants avec un enrobage de 5-100  $\mu\text{m}$ , de préférence de 20-80  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. On choisit l'enrobage de façon approprié parmi des polymères macromoléculaires. Les polymères appropriés sont indiqués par exemple par L. Lachman et coll., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3ème édition, 1986, p.365-373; H. Sucker et coll., *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, p. 355-359; *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, 4ème édition, vol. 7, pages 739 à 742 et 766 à 778 (Springer Verlag, 1971) et *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13ème édition, pages 1689 à 1691 (Mack Publ., Co., 1970) et comprennent par exemple des dérivés de l'ester cellulosique, des éthers cellulosiques, des résines acryliques telles que les copolymères d'acrylate de méthyle et les copolymères de dérivés de l'acide maléique et de l'acide phtalique.

Les films préférés sont préparés à partir d'acétophtalate de cellulose et d'aéotriméllitate de cellulose; de copolymères de l'acide méthacrylique, par exemple les copolymères dérivés de l'acide méthylacrylique et de ses esters, contenant au moins 40% d'acide méthylacrylique; et spécialement de phtalate d'hydroxypropyl-méthylcellulose.

Les acrylates de méthyle comprennent ceux d'un poids moléculaire supérieur à 100 000 daltons par exemple à base d'acrylate de méthyle et de méthacrylate de méthyle ou d'éthyle dans un rapport d'environ 1:1. Les produits représentatifs comprennent Endragit L, par exemple L 100-55, commercialisé par Rohm GmbH, Darmstadt, Allemagne.

Les acétophtalates de cellulose représentatifs ont une teneur en acétyle de 17-26% et une teneur en phtalate comprise entre 30 et 40% et une viscosité d'environ 45-90 cP.

Les acéotriméllitates de cellulose représentatifs ont une teneur en acétyle de 17-26%, une teneur en triméllityle comprise entre 25 et 30% et une viscosité d'environ 15-20 cS. Comme exemple d'acéotriméllitate de cellulose approprié, on peut citer le produit CAT commercialisé par Eastman Kodak Company, U.S.A.

Les phtalates d'hydroxypropylméthylcellulose ont en général un poids moléculaire compris entre 20 000 et 100 000 daltons, par exemple de 80 000 à

130 000 daltons, par exemple une teneur en hydroxypropyle de 5 à 10%, une teneur en méthoxy de 18 à 24% et une teneur en phtalyle de 21 à 35%.

Comme exemple d'acétophtalate de cellulose approprié, on peut citer le CAP commercialisé par Eastman Kodak, Rochester, N.Y., U.S.A.

Comme exemples de phtalates d'hydroxypropylméthylcellulose appropriés, on peut citer les produits commercialisés ayant une teneur en hydroxypropyle de 6-10%, une teneur en méthoxy de 20-24%, une teneur en phtalyle de 21-27%, un poids moléculaire d'environ 84 000 daltons connus sous la marque HP50 et disponibles auprès de Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japon et ceux ayant une teneur en hydroxypropyle, en méthoxy et en phtalyle respectivement de 5-9%, 18-22% et 27-35%, et un poids moléculaire de 78 000 daltons, connus sous la marque HP55 et disponibles auprès du même fournisseur.

Un enrobage préféré est le HP50.

L'enrobage entérique peut être effectué selon les méthodes habituelles, par exemple afin que les noyaux soient pulvérisés avec une solution de l'enrobage entérique.

Les solvants appropriés pour l'enrobage entérique sont par exemple des solvants organiques, par exemple un alcool tel que l'éthanol, une cétone telle que l'acétone, des hydrocarbures halogénés tels que  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou des mélanges de tels solvants, par exemple un mélange éthanol/acétone, par exemple 1:1 à 10:1.

A une telle solution, on ajoute avantageusement un plastifiant tel que le phtalate de di-n-butyle ou la triacétine, par exemple dans un rapport de la matière d'enrobage au plastifiant compris entre 1: environ 0,05 et 1: environ 0,3.

Si nécessaire, pour les phtalates de cellulose et les autres matières d'enrobage acides, on peut trouver un sel d'ammonium et une solution aqueuse peut être utilisée.

Pour l'enrobage on peut utiliser une enrobeuse sur lit fluidisé.

Avant la pulvérisation, les noyaux sont avantageusement traités à la température ambiante ou chauffés jusqu'à 40°C, par exemple à l'air chaud à 40° - 70°C. Pour éviter le collage des noyaux, on interrompt de préférence le procédé de pulvérisation à certains intervalles de temps et on chauffe ensuite à nouveau les noyaux. Il est toutefois également possible d'opérer sans interrompre le procédé de

pulvérisation, par exemple par ajustage automatique de la quantité de pulvérisation en tenant compte de la température de l'air expulsé et/ou des noyaux.

La pression de pulvérisation peut varier dans de larges limites; on obtient en général des résultats satisfaisants avec une pression de pulvérisation comprise entre environ 1 et environ 1,5 bar.

Les compositions de l'invention sont utiles comme immunosuppresseurs comme il ressort des essais classiques.

L'activité et les caractéristiques des compositions de l'invention peuvent être mises en évidence dans les essais classiques suivants:

- a) dans des essais cliniques, par exemple par l'observation des premiers épisodes aigus de rejet ou d'échec du traitement 6 mois après la greffe du rein ou par le maintien d'un état sans rejet pendant 6 mois après le début du traitement de l'invention. Les compositions de l'invention sont administrées à une dose comprise entre 0,5 et 2,0 g/jour, par exemple environ 1,5 g/jour; elles diminuent les taux de rejets aigus lorsqu'elles sont administrées pendant la période proche de la greffe et maintiennent un état exempt de rejet chez les patients 3 mois ou plus après la greffe. Ainsi, les compositions de l'invention peuvent être administrées pendant les premières 72 heures consécutives à la greffe à une dose d'environ 0,5 g, administrée 2 fois par jour en association avec un stéroïde habituel et une cyclosporine, la dose de cyclosporine contenue habituellement dans le Neoral<sup>R</sup> se situe par exemple à environ  $8 \pm 3$  mg/kg pour les greffes rénales. La dose de stéroïde à administrer est d'environ 2,5 mg/kg pendant 4 jours après la greffe, 1 mg/kg par la suite pendant 1 semaine, 0,6 mg/kg pendant 2 semaines et 0,3 mg/kg pendant 1 mois pour la prednison;

et dans

- b) des essais sur animaux, par exemple par l'observation de la réaction de l'allogreffe de reins chez le rat. Dans cet essai, on greffe un rein d'une rate de souche Fisher 344 dans la cavité rénale d'un rat receveur de souche WF partiellement néphrectomisé (côté gauche) en utilisant une anastomose

terminoterminal. L'anastomose urétérique est également terminoterminal. On commence le traitement le jour de la greffe et on le continue pendant 14 jours. 7 jours après la greffe, on pratique une néphrectomie controlatérale laissant le receveur ne dépendre que du fonctionnement du rein greffé. La survie du receveur sert de paramètre pour une greffe fonctionnelle. Les doses représentatives des compositions de l'invention sont comprises entre environ 1 et 30 mg/kg p.o.

Les compositions de l'invention sont particulièrement utiles pour les conditions suivantes:

- a) le traitement et la prévention des rejets d'allogreffes ou de xéno-greffes natives ou transgéniques d'organes, de tissus ou cellulaires, par exemple pour le traitement des receveurs de greffes du cœur, des poumons, de l'ensemble cœur-poumons, du foie, du rein, du pancréas, de la peau, d'ilôts cellulaires pancréatiques, de cellules neurales ou de la cornée; y compris le traitement et la prévention du rejet aigu; le traitement et la prévention du rejet hyperaigu, par exemple associé au rejet d'une xéno-greffe; et le traitement et la prévention du rejet chronique, par exemple tel qu'associé à la maladie des vaisseaux greffés. Les compositions de l'invention sont également indiquées pour le traitement et la prévention de la maladie greffon-contre-hôte, par exemple suite à une greffe de moëlle osseuse.
- b) le traitement et la prévention de maladies auto-immunes, par exemple de maladies à médiation immunitaire et de conditions inflammatoires, en particulier de conditions inflammatoires ayant une étiologie qui comprend une composante immunologique telles que l'arthrite (par exemple l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite chronique évolutive et l'arthrite déformante) et les maladies rhumatismales. Les maladies à médiation immunitaires spécifiques pour lesquelles les compositions de l'invention peuvent être utilisées, comprennent les troubles hématologiques auto-immuns (y compris mais non limité à l'anémie hémolytique, l'anémie aplastique, l'anémie purement érythrocytaire et la thrombocytopenie idiopathique), le lupus érythémateux systémique, la polychondrite, la sclérodermie, la granulomatose de Wegener,

la dermatomyosite, la polymyosite, l'hépatite active chronique, la myasthénie grave, le psoriasis, le syndrome de Stevens-Johnson, le pemphigus, la sprue idiopathique, les maladies intestinales inflammatoires (y compris la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn), les ophthalmopathies endocrines, la maladie de Graves, la sarcoïdose, la sclérose en plaques, la cirrhose biliaire primitive, le diabète juvénile (diabète sucré de type I), l'uvéite non infectieuse (antérieure et postérieure), la kératoconjonctivite sèche et la kératoconjonctivite vernale, la fibrose pulmonaire interstitielle, l'arthrite psoriasique, la vascularite, les glomérulonéphrites (avec et sans syndrome néphrotique, y compris le syndrome néphrotique idiopathique ou la néphropathie à faibles changements) et la dermatomyosite juvénile.

Les doses appropriées des compositions de l'invention varient bien entendu par exemple en fonction de la condition à traiter (par exemple du type de maladie ou de la nature de la résistance), du sel de MPA utilisé, de l'effet désiré et du mode d'administration.

Toutefois, on obtient en général des résultats satisfaisants par administration par exemple par voie orale de doses de l'ordre d'environ 1 à environ 30 mg de sel par kg de poids corporel de l'animal par jour, en une seule prise ou en doses fractionnées jusqu'à 4 fois par jour. Les doses quotidiennes appropriées pour les patients sont de l'ordre de 200 mg à 3 g de sel par voie orale, par exemple entre environ 50 et 100 % de celles du mycophénolate de mofetil. Pour le sel monosodique préféré, la dose de sel correspond à environ 2 tiers de celle du mycophénolate de mofetil.

Les formes de doses unitaires représentatives contiennent entre environ 50 mg, par exemple 100 mg, et environ 1,5 g de sel de l'acide mycophénolique pharmaceutiquement acceptable.

Les caractéristiques de biodisponibilité des compositions de l'invention peuvent être déterminées selon les méthodes habituelles, par exemple par administration par voie orale à des chiens Beagle. Les doses représentatives sont habituellement de 50 mg de sel par animal, par exemple environ 3-5 mg de sel/kg de poids corporel de l'animal. Il s'agit de chiens adultes (pesant environ 10 kg, par exemple 6-14 kg) que l'on fait jeûner. 3 heures après l'administration, on leur donne

environ 200 g de nourriture. Avant l'administration, on prélève des échantillons de sang dans la veine céphalique, et 10, 30 et 45 minutes, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 et 24 heures après l'administration. On détermine les taux de MPA libre dans le plasma par HPLC (avec détection UV).

Dans un essai de biodisponibilité relative tel que décrit plus haut, des chiens mâles Beagle ont reçu par voie orale des doses de 3,8 mg de sel/kg de poids corporel de l'animal de la composition de l'exemple 1 telle que décrite plus bas et une formulation de MPA ou de MMF correspondant à la composition de l'exemple 1, mais contenant une quantité identique de MPA ou de MMF du commerce.

Les résultats sont les suivants:

MPA (AUC biodisponibilité relative, [ng/h/ml <sup>-1</sup> ])	Ex. 1	MPA	MMF
Moyenne	4612 (218)	3579 (174)	2709 (100)
Médiane	4204 (168)	2911 (182)	2513 (100)
Ecart type	939	1889	1363
CV	20	53	50
Cmax			
[ng/ml] (Cmax relative)			
Moyenne	5391 (313)	3683 (227)	2052 (100)
Médiane	5359 (367)	2719 (172)	1462 (100)
Ecart type	1847	2504	945
CV (%)	34 (46)	68 (87)	46 (0)

Les coefficients de variation (CV) de l'AUC (20%) et de la Cmax (34%) de la composition de l'exemple 1 sont bien inférieurs à ceux des compositions de

référence, ce qui indique une moindre variabilité chez un même patient et entre différents patients avec la composition de l'exemple 1.

L'aire sous la courbe (AUC) et la C<sub>max</sub> avec la composition de l'exemple 1 sont supérieures à celles des compositions de référence.

Les caractéristiques avantageuses de biodisponibilité des compositions de la présente invention peuvent bien entendu être déterminées dans des essais cliniques standards de biodisponibilité. Par exemple, dans un essai croisé, des doses de 200 mg à 1,5 g de la composition de l'exemple 1 et de MPA et de MMF sont administrées à 12 volontaires sains sous forme de doses uniques. On peut observer une augmentation de l'AUC et de la C<sub>max</sub> pour la composition de l'exemple 1.

De façon surprenante, les compositions de la présente invention sont mieux tolérées que le MMF et provoquent moins d'effets secondaires gastro-intestinaux du type diarrhée et brûlure. Elles provoquent moins d'effets secondaires à long terme, par exemple dans le colon.

Les compositions de l'invention peuvent être administrées comme substance active unique ou avec un autre immunosuppresseur, par exemple par administration simultanée ou séparée d'autres immunosuppresseurs, par exemple pour des applications immunosuppressives telles que la prévention et le traitement des maladies greffons-versus-hôte, les rejets de greffes ou les maladies à médiation immunitaires, les compositions de l'invention peuvent être utilisées en association avec des cyclosporines ou des ascomycines ou leurs analogues immunosuppresseurs, par exemple la cyclosporine A, le FK506 (tacrolimus) etc..., la rapamycine; les corticostéroïdes; le cyclophosphamide; l'azathioprine; le méthotrexate; le brequinar; le leflunomide; la mizoribine; la déoxyspergualine; et leurs analogues et des anticorps monoclonaux immunosuppresseurs, par exemple les anticorps monoclonaux des récepteurs de leucocytes, par exemple MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CTLA4, B7, CD45 ou CS58 ou leurs ligands; ou d'autres composés immunomodulateurs.

Lorsque les compositions de l'invention sont co-administrées avec des immunosuppresseurs de ce type, les doses de ces autres immunosuppresseurs peuvent être réduites, par exemple de moitié ou du tiers de leur dose lorsqu'ils sont utilisés seuls.

Les doses représentatives de la ciclosporine sont comprises par exemple entre 1 et 10 mg/kg/jour, par exemple entre 1 et 2 mg/kg/jour.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne l'utilisation et les compositions telles que définies ci-après dans les revendications.

Dans la mesure où la description ne donne aucun détail sur les excipients, ceux-ci sont connus ou disponibles, par exemple dans le Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seconde édition, édité par Ainley Wade et Paul J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, USA et Pharmaceutical Press, London; et Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete édité par H.P. Fiedler, 4ème édition, Editio Cantor, Aulendorf et éditions antérieures.

L'exemple suivant sert uniquement à décrire les compositions de la présente invention:

#### **EXEMPLE 1:**

##### COMPOSITION

##### Teneur des gélules

Sel monosodique de MPA	53,43 mg (= 50 mg de MPA)
Lactose (mélange 1:1 de 100/200 mesh)	256,57 mg
Silice (Aérosil)	3,1 mg
Stéarate de magnésium	1,55 mg
	<hr/>
	314,65 mg

Gélule de taille 1

##### Enrobage entérique (environ 17 mg)

Phatalade d'hydroxypropylméthylcellulose (HP50)	9 parties
Triacétine	1 partie

**PROCEDE:**

On mélange les ingrédients pour gélules et on les introduit dans des gélules de taille 1. On enrobe les gélules dans une enrobeuse sur lit fluidisé avec une solution des ingrédients de l'enrobage entérique dans de l'éthanol (contenant 10% d'acétone). L'enrobage sur chaque gélule est d'environ 17 mg. Les gélules remplissent les conditions de l'essai d'enrobage entérique décrit plus haut et ne se désintègrent pas en l'espace de 2 heures dans les sucs gastriques artificiels (pH 1, HCl). Les compositions sont stables, par exemple pendant 2 ans à la température ambiante.

Si nécessaire, on peut préparer de manière analogue des gélules plus grandes contenant 534,3 mg de sel monosodique de MPA, en réduisant la quantité de lactose. Elles sont bien tolérées dans les essais cliniques.

**EXEMPLE 2:**

On prépare des gélules de taille 1 comme à l'exemple 1. On prépare une solution pour un enrobage entérique de la manière suivante:

Phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose (HP50)	270 g
Triacétine	30 g
Acétone	900 g
Ethanol	1800 g

On utilise 600 g de cette solution pour enrobage entérique pour 1 kg de gélules (environ 2400). La quantité d'enrobage appliquée à chaque gélule est d'environ 25 mg, ce qui donne une épaisseur de film de 5-6 mg/cm<sup>2</sup>.

## REVENDICATIONS

09700319

1. Une composition pharmaceutique comprenant un sel de l'acide mycophénolique, caractérisée en ce que la composition est adaptée pour libérer le sel de l'acide mycophénolique dans la partie supérieure du tractus intestinal.
2. Une composition pharmaceutique comprenant un sel de l'acide mycophénolique, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un sel pharmaceutiquement acceptable comportant un enrobage entérique.
3. Une composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est utilisée avec un autre immunosuppresseur pour une administration simultanée, séquentielle ou séparée.
4. Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le sel est un sel de sodium.
5. Une composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le sel de sodium est un sel monosodique.
6. Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'autre immunosuppresseur est la ciclosporine.
7. L'utilisation d'un sel pharmaceutiquement acceptable de l'acide mycophénolique ce sel ayant un enrobage entérique ou d'une composition selon la revendication 1 ou 2, pour la préparation d'un médicament pour l'immunosuppression, en particulier pour la prévention ou le traitement des rejets d'allogreffes ou de xénogreffes natives ou transgéniques d'organes, de tissus ou cellulaires; pour le traitement ou la prévention des maladies à médiation immunitaire et/ou inflammatoires; éventuellement avec administration simultanée ou séparée d'un autre immunosuppresseur.
8. L'utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le sel de l'acide mycophénolique est un sel de sodium.
9. L'utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que le sel de sodium est le sel monosodique.
10. L'utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée en ce que l'autre immunosuppresseur est la ciclosporine.



Office européen  
des brevets

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

Numero de la demande  
nationale

BO 6541  
BE 9700319

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
D,X	GB 1 203 328 A (ICI LIMITED) * page 3; exemple 1 * * page 1, ligne 21 * ---	1	A61K31/365
X	BE 704 326 A (ICI LIMITED) * page 4; exemple 1 * * revendications 1,2 * ---	1	
X	US 3 705 946 A (DYKE RICHARD W ET AL) * colonne 2, ligne 62 - ligne 70 * ---	1	
X	WO 94 26266 A (SYNTEX INC) * page 4, ligne 36 - page 5, ligne 26 * ---	1	
A	ARCH. DERMATOL., vol. 113, 1977, pages 930-932, XP002043018 MARINARI R. ET AL: "Mycophenolic acid in the treatment of psoriasis" * page 932; tableau 2 * ---	1-10	
A	LANCET, vol. 345, 1995, pages 1321-1325, XP002043019 GRINYO J. ET AL: "Placebo controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection" * page 1321, alinéa 1 * ---	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
D,A	SUCKER H. ET AL: "Pharmazeutische Technologie" 1991, THIEME VERLAG, STUTTGART XP002043101 189560 * page 356 - page 361 * -----	1-10	A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
9 Octobre 1997		Boulois, D	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 03 82 (P04C48)

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

BO 6541  
BE 9700319

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

09-10-1997

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 1203328 A	26-08-70	BE 733669 A	27-11-69
		DE 1928518 A	17-09-70
		FR 2010136 A	13-02-70
		NL 6908349 A	08-12-69
-----			
BE 704326 A	26-03-68	CA 1016459 A	30-08-77
		DE 1617547 A	30-07-70
		FR 7541 M	22-12-69
		GB 1157100 A	02-07-69
		NL 6712392 A	28-03-68
-----			
US 3705946 A	12-12-72	AUCUN	
-----			
WO 9426266 A	24-11-94	US 5455045 A	03-10-95
		AU 674960 B	16-01-97
		AU 6830194 A	12-12-94
		BR 9406604 A	02-01-96
		CA 2162670 A	24-11-94
		CN 1122571 A	15-05-96
		CZ 9502954 A	14-02-96
		EP 0697866 A	28-02-96
		FI 955439 A	10-11-95
		HU 9500110 A	28-06-95
		HU 72978 A	28-06-96
		JP 8510254 T	29-10-96
		NO 954546 A	10-11-95
		NZ 266683 A	27-08-96
		PL 311654 A	04-03-96
US 5472707 A	05-12-95		
US 5554384 A	10-09-96		
-----			