

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 555 901

②1 N° d'enregistrement national :

84 18208

⑤1 Int Cl⁺ : A 61 K 47/00, 31/74.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 29 novembre 1984.

③0 Priorité : US, 1^{er} décembre 1983, n° 556 844.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 23 du 7 juin 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *LOWEY Hans.* — US.

⑦2 Inventeur(s) : Hans Lowey.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Procédé et composition pour la préparation de produits pharmaceutiques à effet retard contrôlé pour l'administra-
tion orale.

⑤7 On décrit une nouvelle composition pharmaceutique. Elle
comprend un véhicule pharmaceutique à libération prolongée
convenant au mélange avec des principes actifs, renfermant :
a. 5,5 à 98,5 % en poids d'hydroxypropyl méthyl-cellulose;
b. 0,25 à 4,5 % en poids d'hydroxypropyl cellulose;
c. 1 à 90 % en poids d'un polymère carboxyvinylique.

FR 2 555 901 - A1

Cette invention concerne une nouvelle composition pharmaceutique sèche à effet retard contrôlé utilisant un véhicule ou matière de base en mélange avec une quantité efficace d'un agent thérapeutique ou médicament.

5 La composition particulière des matières de base peut être utilisée pour des comprimés "en une prise quotidienne" à libération contrôlée d'ordre zéro renfermant divers médicaments. La composition à libération prolongée peut être façonnée en une pastille, un comprimé ou

10 un suppositoire. Du fait de ses propriétés, la composition peut également être utilisée comme composition de base dans des comprimés pour l'administration orale.

Cadre de l'invention

Les avantages des produits à effet retard ou à libération prolongée sont bien connus. Ces produits présentent un grand intérêt dans le domaine pharmaceutique du fait que le médicament peut être administré en vue d'une libération régulière et continue pendant une période prolongée pour obtenir un taux sanguin du principe

15 actif stable et souhaité ne nécessitant pas des administrations fréquentes de médicament. La composition à libération prolongée doit satisfaire à certains critères, elle doit en effet assurer une dissolution régulière et constante et de l'efficacité pendant une durée prolongée, être facile à préparer, posséder un goût acceptable

20 et pouvoir s'adapter à l'emploi avec divers agents thérapeutiques.

L'emploi de matières cellulosiques telles que l'hydroxypropyl méthylcellulose comme constituant dans des formulations pharmaceutiques est connu. Par exemple, le

30 brevet US 3.590.117 décrit l'emploi d'hydroxypropyl méthylcellulose dans des trochisques longue durée utilisés comme véhicules pour l'administration de médicaments actifs. Le brevet US 3.870.790 décrit le mélange d'un principe thérapeutique actif avec un copolymère de poudre

35

d'hydroxypropyl méthylcellulose préhumidifié, éventuellement en mélange avec de la poudre d'éthylcellulose. La période de libération du médicament actif est fonction de la teneur en humidité du véhicule cellulosique.

5 Dans le brevet US 4.259.314 sont décrites des compositions faisant appel à de l'hydroxypropyl méthylcellulose de différents degrés de viscosité et à de l'hydroxypropylcellulose dans une composition pulvérulente sèche qui présente un intérêt particulier pour l'emploi
10 avec des constituants actifs hygroscopiques.

Le brevet US 4.292.299 au nom de Suzuki et coll. décrit une préparation orale longue durée qui comporte une couche externe adhésive renfermant des polymères qui
15 présentent de l'adhésivité vis à vis d'une surface muqueuse humide et gonflent après humidification avec une couche non adhésive qui est soluble ou désagrégable dans l'eau. Il est fait en sorte qu'au moins une des
20 couches contienne le principe actif. Les polymères dont l'utilisation a été suggérée dans la couche adhésive comprennent des homopolymères de monomères d'acide acrylique tels que le poly(acide acrylique) et les sels apparentés.

Aucune des compositions décrites dans la technique antérieure n'a manifesté des propriétés entièrement satisfaisantes pour l'administration de grosses molécules de
25 principe actif. En particulier, les compositions de la technique antérieure n'ont pas résolu de façon satisfaisante le problème de l'administration de telles molécules par désorption à partir de la composition dans la cavité
30 buccale. De même, les compositions de la technique antérieure n'ont pas manifesté de caractéristiques entièrement satisfaisantes dans le cas où l'on souhaite administrer des constituants actifs sur une période de 12 à 24 heures.

Objets de l'invention

C'est par conséquent un objet de l'invention que de fournir une composition pharmaceutique à effet retard contrôlé pour l'administration efficace d'agents thérapeutiques.

C'est un autre objet de l'invention que de fournir une nouvelle matière de base ou véhicule qui peut être employée en mélange avec divers agents thérapeutiques et être fabriquée de manière aisée et peu coûteuse.

C'est un autre objet que de fournir un procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à effet retard contrôlé pouvant être utilisée pour l'administration de grosses molécules de principe actif.

C'est un autre objet encore de l'invention que de fournir un procédé et une composition pour la préparation d'une formulation pharmaceutique à libération prolongée susceptible d'être utilisée pour l'administration de grosses molécules de principe actif par la cavité buccale.

C'est encore un autre objet de l'invention que de fournir un procédé et une composition pour la préparation d'une formulation pharmaceutique à libération prolongée pouvant être utilisée pour l'administration de principes actifs sur une période de 12 à 24 heures, à savoir une composition à libération prolongée dite "d'ordre zéro".

D'autres objets de l'invention apparaîtront au cours de la discussion qui suit.

Description générale

Ces objectifs de l'invention et d'autres sont atteints grâce à l'emploi d'un véhicule préparé à partir d'au moins trois constituants. Grosso modo, le véhicule est constitué par

a) 5,5 à 98,5% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ;

b) 0,25 à 4,5% en poids d'hydroxypropyl cellulose ; et

c) 1 à 90% en poids d'un polymère carboxyvinylique.

Le véhicule est avantageusement constitué par

a) 10 à 80% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ;

b) 1,0 à 3,5% en poids d'hydroxypropyl cellulose ; et

c) 3 à 75% en poids d'un polymère carboxyvinylique.

10 Dans une forme de réalisation préférée, le véhicule est composé de

a) 2 à 35% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 50 centipoises pour une solution aqueuse à 2% à 20°C ;

15 b) 3 à 85% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 4.000 centipoises pour une solution aqueuse à 2% à 20°C ; et

c) 2 à 40% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 15.000 centipoises à 20°C pour une solution aqueuse à 2% ;

d) 0,5 à 40% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 100.000 centipoises pour une solution aqueuse à 2% à 20°C ;

20 e) 0,25 à 4,5% en poids d'hydroxypropyl cellulose ; et

25 f) 1 à 90% en poids d'un polymère carboxyvinylique ayant une viscosité de 30.000 à 40.000 centipoises pour une solution neutralisée à 3% en poids.

30 L'hydroxypropyl cellulose employée possède de préférence une viscosité de 1000 à 4500 centipoises, mesurée sous forme de solution aqueuse à 2% en poids.

Les hydroxypropyl méthylcelluloses ayant des viscosités de 50 à 4000 centipoises pour des solutions aqueuses à 2% à 20°C sont connues et disponibles dans le commerce sous les dénominations respectives de Methocel E-50 et 35 E-4M (marques déposées de Dow Chemical Company). Les

hydroxypropyl méthylcelluloses ayant des viscosités de 15.000 à 100.000 centipoises pour des solutions aqueuses à 2% à 20°C sont connues et disponibles dans le commerce sous les appellations respectives de Methocel K-15M et K-100M (marques déposées de Dow Chemical Company). L'hydroxypropyl cellulose telle qu'utilisée conformément à l'invention est connue et disponible dans le commerce sous l'appellation Klucel (une marque déposée d'Hercules Inc.)

10 Les polymères carboxyvinyliques employés dans l'invention sont des polymères d'acide acrylique réticulés avec un polyalkényl polyéther. Les polymères sont disponibles auprès de B.F. Goodrich Company sous la marque Carbopol. Ils possèdent des viscosités de 30.000 à 40.000 centipoises pour des solutions aqueuses à 3%. Le polymère est un acide faible et réagit en formant des sels. Leur efficacité réside dans le fait qu'ils assurent une vitesse de libération d'ordre zéro dans les conditions alcalines rencontrées dans l'intestin grêle.

20 Les mélanges d'hydroxypropyl méthylcellulose, d'hydroxypropyl cellulose et de poly(acide acrylique) sont préparés par un procédé direct. Les différents constituants sont ajoutés les uns aux autres dans les proportions désirées et intimement mélangés pour former une composition uniforme. Après cela, on ajoute 2 à 700 mg d'un constituant actif au véhicule et la composition pharmaceutique est comprimée et façonnée en une forme pharmaceutique appropriée. Suivant les conditions dans lesquelles la matière est comprimée et en outre selon les proportions relatives des différents constituants, on obtient un produit doué d'une caractéristique de libération prolongée exceptionnelle. La caractéristique de libération prolongée de la composition peut être prédéterminée et modifiée par ajustement du complément de la composition dans les limites susmentionnées et/ou par réglage de la compression du comprimé.

En comprimant la composition pharmaceutique sous une faible pression, on peut préparer un trochisque ou un comprimé buccal pouvant être sucé ou utilisé dans la bouche. On obtient une libération contrôlée de l'agent thérapeutique actif qui est absorbé par la muqueuse en direction du courant sanguin. En utilisant des pressions plus élevées pour comprimer la substance pharmaceutique, on peut préparer une composition pharmaceutique plus dure et à durée plus longue se prêtant à l'application rectale ou vaginale ou à l'ingestion sous la forme d'un comprimé. Les produits finaux peuvent en outre contenir des adjuvants tels que colorants, agents aromatisants, édulcorants synthétiques et agents de conservation.

Pour rendre possible l'absorption de grosses molécules à travers la cavité buccale, un édulcorant tel que saccharine, cyclamate, Aspartame ou toute autre substance chimique qui est au moins 30 fois aussi douce que le sucre est ajouté à la matière de base à raison de 2 mg ou plus.

Les compositions pharmaceutiques obtenues à partir de la matière de base de l'invention en tant que véhicule sec possèdent une aptitude longue durée contrôlée si bien que des agents thérapeutiquement actifs peuvent être libérés de façon régulière et continue pendant des périodes prolongées s'étendant d'environ 2 à 24 heures ou plus. La durée, la régularité et la continuité de libération du principe thérapeutiquement actif peuvent être convenablement réglées par variation des quantités relatives d'hydroxypropyl méthylcellulose, d'hydroxypropyl cellulose et de polymère carboxyvinylique et/ou par modification de la surface du produit fini. La formulation pharmaceutique sèche de l'invention possède une souplesse et une polyvalence considérables selon la forme sous laquelle elle est administrée et la nature particulière de l'agent thérapeutique actif combiné avec la matière de base en tant que véhicule sec.

Exemples

Dans chacun des exemples suivants, la composition de véhicule définie a été préparée par mélange des différents constituants dans une cuve de mélange dans les proportions désirées. Le mélange a été énergiquement agité jusqu'à obtention de l'uniformité, après quoi la quantité désirée de principe actif et des autres adjuvants a été ajoutée aux doses indiquées.

Le véhicule, les excipients et les principes actifs ont été ensuite intimement mélangés et ensuite pressés en des comprimés sous une pression de 6 à 10 kg/cm².

		<u>Poids</u>	<u>Composition de la base en pourcent</u>
<u>EXEMPLE I</u>			
	Pseudéphédrine.HCl	120 mg	
15	E-4M	55 mg	73,3333%
	K-15M	15 "	20,0000%
	Klucel	3 "	4,0000%
	Carbopol	2 "	2,6667%
<u>EXEMPLE II</u>			
20	Méthylsulfate d'hexocyclium	50 mg	
	E-4M	42,5 "	
	K-15M	5,0 "	98,5%
	K-100M	1,75"	
	Carbopol	0,5 "	1,0%
25	Klucel	0,25"	0,5%
<u>EXEMPLE III</u>			
	Procaïnamide.HCL	250 mg	
	E-50	12,5 "	9,6525%
	E-4M	80 "	61,7761%
30	K-15M	30 "	23,1660%
	Carbopol	5 "	3,8610%
	Klucel	2 "	1,5444%

		<u>Poids</u>	<u>Composition de la base en pourcent</u>
	<u>EXEMPLE IV</u>		
	Ethavérine.HCL	150 mg	
5	K-15M	6,75 "	4,5%
	K-100M	1,5 "	1,0%
	Carbopol	135 "	90,0%
	Klucel	6,75 "	4,5%
	<u>EXEMPLE V</u>		
10	Imipramine.HCL	50 mg	
	E-4M	30 "	52,6316%
	K-100M	15 "	26,3158%
	Carbopol	10 "	17,5438%
	Klucel	2 "	3,5088%
15	<u>EXEMPLE VI</u>		
	Fumarate ferreux	320 mg	
	K-15M	120 "	69,3641%
	K-100M	25 "	14,4509%
	Klucel	3 "	1,7341%
20	Carbopol	25 "	14,4509%
	<u>EXEMPLE VII</u>		
	Dextrometorphan.HBR (pastille)	15 mg	
	E-4M	13,5 "	3,8849%
	Hexanitate de mannitol	320 "	92,0863%
25	Carbopol	13,5 "	3,8849%
	Klucel	0,5 "	0,1439%
	<u>EXEMPLE VIII</u>		
	Hydralazine.HCL	100 mg	
	E-4M	75 "	72,1154%
30	K-100M	20 "	19,2308%
	Klucel	4 "	3,8461%
	Carbopol	5 "	4,8077%

		<u>Poids</u>	<u>Composition de la base en pourcent</u>
	<u>EXEMPLE IX</u>		
	Indométhacine	75 mg	
	E-4M	40 "	53,33%
5	K-15M	25 "	33,33%
	Klucel	3 "	4,00%
	Carbopol	7 "	9,33%
	<u>EXEMPLE X</u>		
	Méprobamate	400 mg	
10	E-50	70 "	34,3137%
	K-15M	80 "	39,2157%
	K-100M	30 "	14,7059%
	Carbopol	20 "	9,8039%
	Klucel	4 "	1,9608%
15	<u>EXEMPLE XI</u>		
	Sécobarbital de sodium (suppositoires)	200 mg	
	K-15M	130 "	19,9386%
	K-100M	80 "	12,2700%
	Carbopol	40 "	6,1350%
20	Klucel	2 "	0,3067%
	Excipients	400 "	61,3497%
	<u>EXEMPLE XII</u>		
	Phénylpropanolamine	75 mg	
	E-4M	30 "	38,4615%
25	K-15M	20 "	25,6410%
	K-100M	10 "	12,8205%
	Carbopol	15 "	19,2308%
	Klucel	3 "	3,8462%

30 Les nouveaux véhicules de l'invention peuvent être employés avec une grande variété d'agents thérapeutiques actifs. Les compositions à effet de longue durée améliorées peuvent être utilisées sans limitation comme cardiovasculaires, anti-inflammatoires, analgésiques,

antiarythmisants, bronchodilatateurs, tranquillisants, bloqueurs de calcium, bêtabloquants, décongestionnants, antispasmodiques, pour le contrôle du poids, comme anti-acides, produits contre le rhume et l'allergie et sédatifs. Il est bien évident pour l'homme de l'art que certains équivalents, tels qu'indiqués, peuvent être utilisés et il est admis que diverses modifications sont possibles dans le cadre de l'invention tel que défini dans les revendications suivantes.

Revendications

1. Un véhicule pharmaceutique à libération prolongée convenant au mélange avec des principes actifs, renfermant :

- 5 a) 5,5 à 98,5% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ;
b) 0,25 à 4,5% en poids d'hydroxypropyl cellulose ;
10 c) 1 à 90% en poids d'un polymère carboxyvinyle.

2. Un véhicule pharmaceutique à libération prolongée convenant au mélange avec des principes actifs, renfermant :

- 15 a) 10 à 80% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ;
b) 1,0 à 3,5% en poids d'hydroxypropyl cellulose ;
c) 3 à 75% en poids d'un polymère carboxyvinyle.

20 3. Un véhicule pharmaceutique à libération prolongée convenant au mélange avec des principes actifs et destiné en particulier à la préparation de compositions convenant à l'administration de principes actifs à travers la cavité buccale, caractérisé en ce qu'il
25 renferme :

- a) 2 à 35% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 50 centipoises pour une solution aqueuse à 2% à 20°C ;
b) 3 à 85% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 4.000 centipoises pour une solution aqueuse à 2% à 20°C ;
30 et
c) 2 à 40% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 15.000 centipoises pour une solution aqueuse à 2% à 20°C ;
35

d) 0,5 à 40% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 100.000 centipoises pour une solution aqueuse à 2% à 20°C;

5 e) 0,25 à 4,5% en poids d'hydroxypropyl cellulose ; et

f) 1 à 90% en poids d'un polymère carboxyvinylique ayant une viscosité de 30.000 à 40.000 centipoises pour une solution neutralisée à 3% en poids.

10 4. Une composition pharmaceutique à libération prolongée qui comprend un véhicule et un agent thérapeutique actif incorporé a ce véhicule, ledit véhicule renfermant :

a) 5,5 à 98,5% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ;

15 b) 0,25 à 4,5% en poids d'hydroxypropyl cellulose ;

c) 1 à 90% en poids d'un polymère carboxyvinylique.

20 5. Une composition pharmaceutique à libération prolongée qui comprend un véhicule et un agent thérapeutique actif incorporé à ce véhicule, ledit véhicule renfermant :

a) 10 à 80% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ;

25 b) 1,0 à 3,5% en poids d'hydroxypropyl cellulose ; et

c) 3 à 75% en poids d'un polymère carboxyvinylique.

30 6. Une composition pharmaceutique à libération prolongée destinée à l'administration à travers la cavité buccale qui comprend un véhicule à libération contrôlée et un agent thérapeutique actif, ledit véhicule renfermant :

35 a) 2 à 35% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 50 centipoises pour une solution aqueuse à 2% à 20°C ;

b) 3 à 85% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 4.000 centipoises pour une solution aqueuse à 2% à 20°C ; et

5

c) 2 à 40% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 15.000 centipoises pour une solution aqueuse à 2% à 20°C ;

d) 0,5 à 40% en poids d'hydroxypropyl méthylcellulose ayant une viscosité d'environ 100.000 centipoises pour une solution aqueuse à 2% à 20°C;

10

e) 0,25 à 4,5% en poids d'hydroxypropyl cellulose ; et

f) 1 à 90% en poids d'un polymère carboxyvinylique ayant une viscosité de 30.000 à 40.000 centipoises pour une solution neutralisée à 3% en poids.