

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 24930 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/64; A61K 31/155**
(43) Date de publication : **01.04.2000**

(21) N° Dépôt : **25681**
(22) Date de Dépôt : **13.07.1999**
(30) Données de Priorité : **15.07.1998 EP 98401781.4**
(71) Demandeur(s) : **MERCK SANTE, 37 RUE SAINT- ROMAIN 69008 LYON (FR)**
(72) Inventeur(s) : **BONHOMME YVES ; NICHOLSON GEOFFREY ; CAVE GILLIAN ; NICHOLSON SARAH J.**
(74) Mandataire : **PATENTMARK**

(54) Titre : **FORME POSOLOGIQUE A USAGE ORAL COMPRENANT UNE COMBINAISON DE METFORMINE ET DE GLIBENCLAMIDE**
(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE FORME POSOLOGIQUE SOLIDE À USAGE ORAL COMPRENANT UNE COMBINAISON DE METFORMINE ET DE GLIBENCLAMIDE, DANS LAQUELLE LA TAILLE DU GLIBENCLAMIDE EST TELLE QUE LA BIODISPONIBILITÉ DU GLIBENCLAMIDE SOIT COMPARABLE À LA BIODISPONIBILITÉ DU GLIBENCLAMIDE OBTENUE AVEC UNE ADMINISTRATION SÉPARÉE DE METFORMINE ET DE GLIBENCLAMIDE.

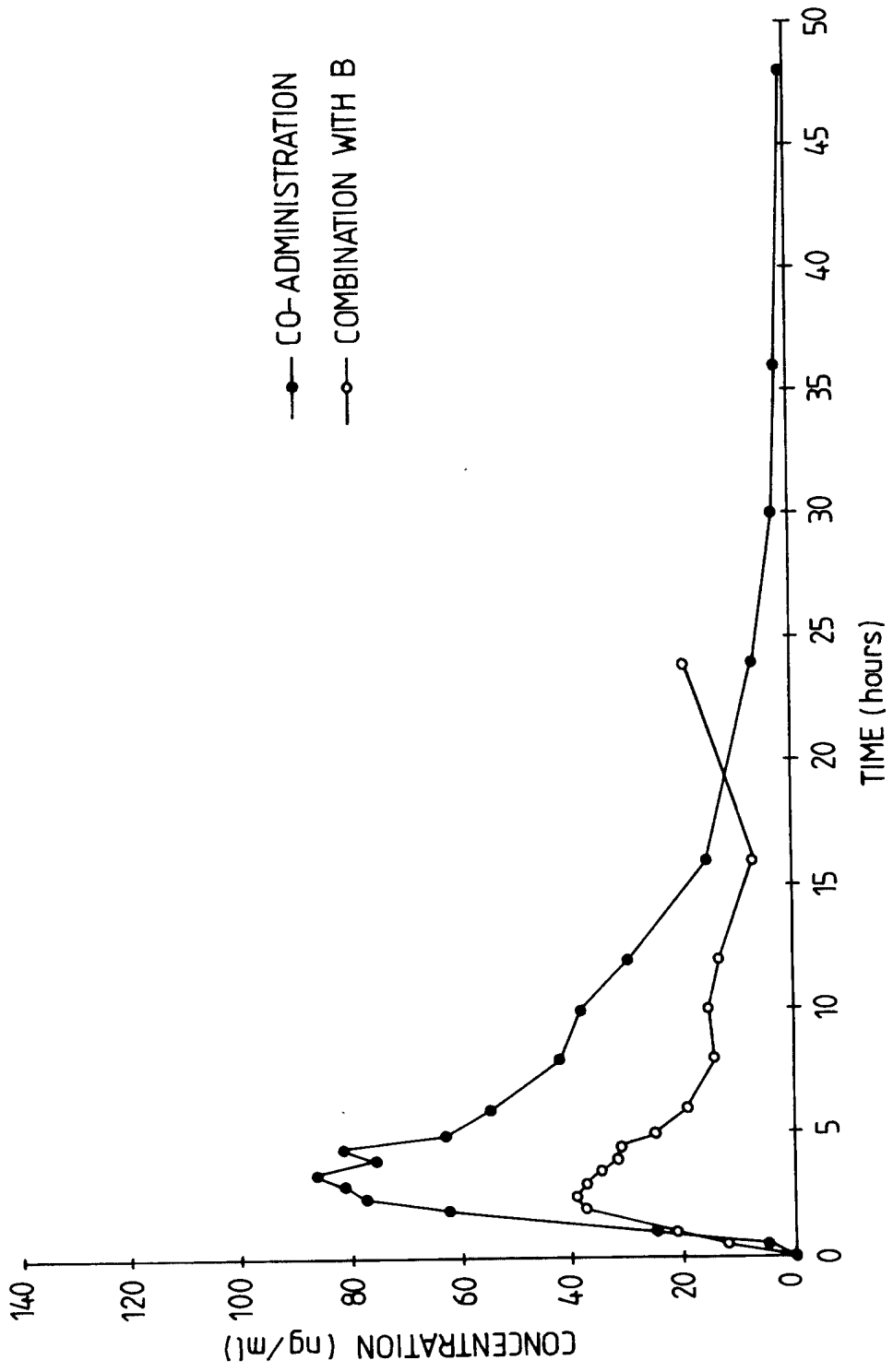


FIG. 2

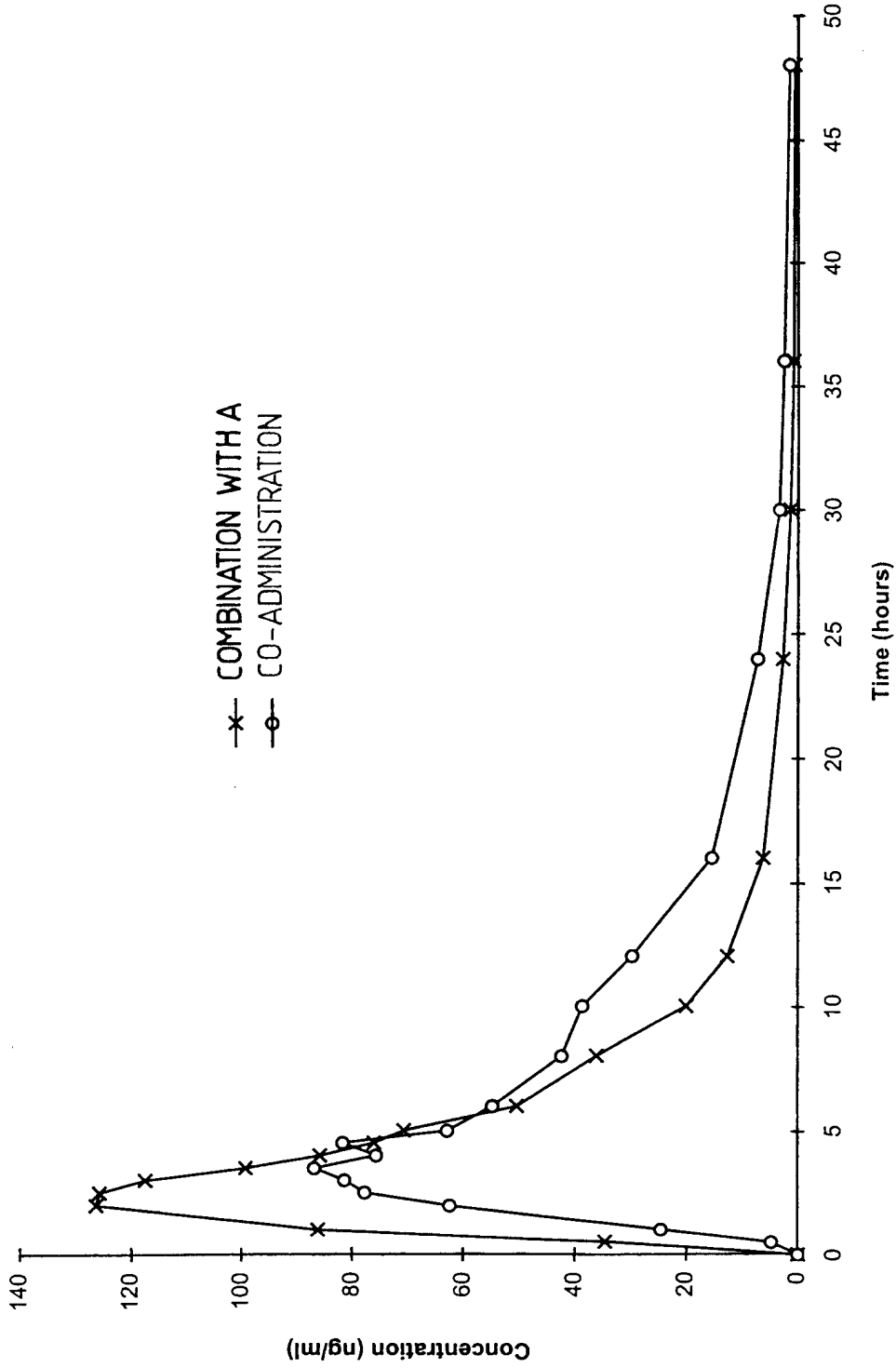


FIG. 3

PV. 25681
du 13/7/99

1

FORME POSOLOGIQUE A USAGE ORAL COMPRENANT UNE ASSOCIATION
DE METFORMINE ET DE GLIBENCLAMIDE

La présente invention concerne des formes posologiques solides à usage oral pour le traitement du diabète non insulino-dépendant.

Le diabète non insulino-dépendant est un trouble
5 métabolique caractérisé par une hyperglycémie, qui se produit du fait d'une déficience en insuline, d'une résistance à l'insuline et d'une tolérance réduite au glucose.

Il y a deux groupes principaux de médicaments
10 antidiabétiques à usage oral disponibles : ce sont les sulfonylurées et les biguanidines. Les sulfonylurées agissent en stimulant la libération d'insuline et donc ne sont efficaces qu'avec une certaine activité résiduelle de cellules β pancréatiques ; des exemples de
15 sulfonylurées disponibles sont le glibenclamide, le gliclazide, le tolbutamide, le glipizide, le tolazamide, la gliquidone et le chlorpropamide. Les biguanidines, telles que la metformine, agissent en diminuant la gluconéogenèse et en augmentant l'utilisation
20 périphérique de glucose, et comme elles nécessitent de l'insuline endogène, elles ne sont efficaces qu'avec une certaine activité résiduelle de cellules des îlots de

BI 24 930
1 - AVR. 2000

Langerhans pancréatiques.

Le traitement initial du diabète non insulino-dépendant implique une régulation de l'alimentation et de l'exercice. Ce n'est qu'après que cela s'est avéré être
5 inadéquat que l'on utilise des médicaments antidiabétiques à usage oral, et ensuite uniquement pour compléter l'effet du régime et non pour le remplacer. Une monothérapie avec un antidiabétique à usage oral peut être un traitement efficace pour de nombreuses années.
10 Toutefois, l'efficacité peut diminuer au cours du temps. Du fait que les sulfonylurées et les biguanidines ont des modes d'action complémentaires, une thérapie combinée est maintenant une forme établie de traitement du diabète non insulino-dépendant.

15 Pour améliorer l'acceptation par le patient, un comprimé combiné serait avantageux. La présente invention concerne des formes posologiques solides à usage oral comprenant une association de metformine et de glibenclamide (également appelé glyburide).

20 Le document WO 97/17975 décrit une association de metformine avec du glibenclamide pour le traitement du diabète de type II avec un rapport défini des deux ingrédients actifs, qui est une exigence pour l'obtention d'un effet thérapeutique optimal. Cette technique
25 antérieure définit un rapport thérapeutique optimal du chlorhydrate de metformine au glibenclamide de 100/1, par exemple 500 mg de chlorhydrate de metformine avec 5 mg de glibenclamide dans une forme posologique unitaire unique. Ce rapport permet une certaine plage de posologies
30 journalières, qui se base sur l'augmentation du nombre de comprimés pris par jour, qui évite un contrôle insuffisant de la maladie par sous-dosage de l'un ou l'autre ingrédient lorsqu'une administration conjointe est nécessaire, et évite une hypoglycémie par surdosage



de l'un ou l'autre composé lors d'une telle administration conjointe. L'assurance d'efficacité en utilisation clinique, qui va dépendre de l'obtention d'un produit présentant une biodisponibilité appropriée du composant glibenclamide, est une exigence clé pour les 5 médecins souhaitant traiter des patients avec une formulation combinée. Une biodisponibilité appropriée implique que 5 mg de glibenclamide formulés dans un comprimé combiné avec de la metformine sont absorbés dans 10 une mesure similaire acceptable, et à une vitesse comparable, à celles du glibenclamide dosé comme une formulation à un seul composant de la même force lorsqu'il est dosé en même temps qu'une formulation à un seul composant de metformine.

15 La technique antérieure n'enseigne pas comment formuler un produit combiné de metformine avec du glibenclamide de façon à assurer une biodisponibilité appropriée du composant glibenclamide. De ce point de vue, le cas du chlorhydrate de metformine ne pose pas de 20 problème du fait de sa forte solubilité dans l'eau, et par conséquent la biodisponibilité de la metformine à partir de formulations combinées ne sera pas discutée plus amplement. Toutefois, un aspect très important est de considérer que le glibenclamide tel quel est une 25 substance pharmaceutique faiblement soluble (sa solubilité est de 0,1 mg/ml dans de l'eau à 25°C ; pratiquement insoluble selon la définition de la Pharmacopée des Etats-Unis (USP)).

30 Tel quel, sa vitesse de mise en solution après administration d'une forme posologique va influencer la vitesse et l'ampleur de pénétration du médicament dans la circulation sanguine (biodisponibilité). La commande de la vitesse et de l'ampleur d'entrée dans la circulation sanguine est importante pour un effet thérapeutique



approprié.

En conséquence, la référence décrit un rapport convenable entre les deux ingrédients actifs dans une forme posologique unitaire, afin d'illustrer la façon dont les deux ingrédients individuels pourraient être administrés conjointement de façon souhaitable (sur la base de la façon dont ils seraient dosés, conformément à la pratique habituelle, en association avec des formulations à un seul composant actuellement disponibles), mais n'enseigne pas comment s'assurer qu'une telle formulation combinée va apporter de bons résultats en termes de biodisponibilité du glibenclamide. Cette biodisponibilité devrait être aussi similaire que possible au cas où les doses pertinentes des deux formulations à un seul composant sont administrées conjointement.

De plus, quand on réalise un comprimé combiné en utilisant des modes opératoires galéniques standard avec du glibenclamide générique standard dans le comprimé combiné, une biodisponibilité réduite, par comparaison à la situation d'une prescription conjointe, apparaît.

On a maintenant trouvé, en utilisant des essais in vitro et in vivo, que la biodisponibilité réduite est en rapport avec la granulométrie et la distribution de granulométrie du glibenclamide. On a trouvé que des particules qui sont trop petites conduisent à des taux sanguins de glibenclamide élevés, avec un risque conséquent d'hypoglycémie, et que des particules qui sont trop grosses ne peuvent pas se dissoudre suffisamment rapidement pour donner une biodisponibilité comparable à celle de la situation d'une prescription conjointe. Il est par conséquent nécessaire d'avoir une distribution de granulométrie étroitement définie du glibenclamide sous forme combinée.

Le choix d'une fraction de taille spécifique de glibenclamide permet la production d'une forme posologique solide à usage oral comprenant une combinaison de metformine et de glibenclamide, et en particulier d'un comprimé, présentant une biodisponibilité du glibenclamide comparable à la biodisponibilité obtenue avec l'administration séparée de metformine et de glibenclamide, lors d'une estimation de la surface sous la courbe de l'analyse in vivo.

La présente invention propose en particulier un comprimé comprenant une association de metformine et de glibenclamide, présentant une biodisponibilité du glibenclamide comparable à celle de comprimés administrés conjointement.

Dans un premier mode de réalisation, la forme solide à usage oral telle qu'un comprimé, selon l'invention, contient une association de glibenclamide et de metformine, dans laquelle la taille du glibenclamide est telle qu'au plus 10 % des particules sont inférieures à 2 μm et qu'au plus 10 % des particules dépassent 60 μm . De préférence, la taille du glibenclamide est telle qu'au plus 10 % des particules soient inférieures à 3 μm et qu'au plus 10 % des particules dépassent 40 μm . Cette plage de granulométrie spécifique du glibenclamide peut être obtenue par tamisage ou broyage au jet d'air.

Dans un deuxième mode de réalisation, la forme posologique solide à usage oral comprend une association de metformine et de glibenclamide dans laquelle la taille du glibenclamide est telle qu'au plus 25 % des particules soient inférieurs à 11 μm et qu'au plus 25 % des particules dépassent 46 μm .

De préférence, 50 % des particules sont inférieurs à 23 μm .

La metformine peut être utilisés sous la forme d'un



sel de metformine, tel que chlorhydrate, fumarate, bromhydrate, p-chlorophénoxyacétate ou embonate. Le rapport en poids du sel de metformine au glibenclamide devrait de préférence être entre 50/1 et 250/1.

- 5 Les compositions préférées pour la forme posologique à usage oral sont présentées dans le tableau ci-dessous, avec les intervalles pour les composants :

Identité du produit	Quantité d'ingrédient, mg par comprimé		
	500/5	500/2,5	250/1,25
Ingrédient			
Chlorhydrate de metformine	500,0	500,0	250,0
Glibenclamide	5,00	2,50	1,25
Croscarmellose sodique	6,0 à 30,0	6,0 à 30,0	3,0 à 15,0
Cellulose microcristalline	30,0 à 120,0	30,0 à 120,0	15,0 à 60,0
Polyvinylpyrrolidone	6,0 à 36,0	6,0 à 36,0	3,0 à 18,0
Stéarate de magnésium	0,6 à 15,0	0,6 à 15,0	0,3 à 7,5
Enrobage pelliculaire*	9,0 à 24,0	9,0 à 24,0	4,5 à 12,0

- 10 * On utilise une composition d'enrobage pelliculaire disponible dans le commerce, telle que Opadry (Colorcon, GB).

Les compositions particulièrement préférées sont les suivantes :

Identité du produit	Quantité d'ingrédient, mg par comprimé		
	500/5	500/2,5	250/1,25
Ingrédient			
Chlorhydrate de metformine	500,0	500,0	250,0
Glibenclamide	5,00	2,50	1,25
Croscarmellose sodique	14,0	14,0	7,0
Cellulose microcristalline	54,0	56,5	28,25
Polyvinylpyrrolidone	20,0	20,0	10,0

fact

Stéarate de magnésium	1,2 à 12,0	1,2 à 12,0	0,6 à 6,0
Enrobage pelliculaire*	9,0 à 24,0	9,0 à 24,0	4,5 à 12,0

* On utilise une composition d'enrobage pelliculaire disponible dans le commerce, telle que Opadry (Colorcon, GB).

5 On peut obtenir le comprimé selon la présente invention par un procédé comprenant :

- a) la formation de granulés par granulation à l'état humide d'un mélange de metformine et de glibenclamide ;
- 10 b) le mélange des granulés avec un auxiliaire de mise en comprimés et un diluant, et
- c) la mise en comprimés du mélange ainsi obtenu.

Avantageusement, le mélange utilisé pour former les granulés comprend un liant de granulation. Le liant de granulation est en particulier une polyvinylpyrrolidone telle que, par exemple, une polyvinylpyrrolidone ayant une masse moléculaire de 45 000. La polyvinylpyrrolidone peut être utilisée en une proportion de 2 à 4 % en poids par rapport au comprimé final.

20 Après l'étape de granulation, les granulés peuvent être tamisés et séchés.

Les granulés sont ensuite mélangés avec un diluant et un auxiliaire de mise sous forme de comprimés. Le diluant peut être n'importe quel matériau habituellement utilisé pour la préparation de comprimés, tel que la cellulose microcristalline. L'auxiliaire de mise sous forme de comprimés peut être n'importe quel matériau habituellement utilisé pour la préparation de comprimés, tel que le stéarate de magnésium.

30 Les comprimés ainsi obtenus peuvent ensuite être enrobés avec un polymère de cellulose hydrophile et du talc. Le polymère de cellulose hydrophile peut être la 2-

hydroxypropylméthylcellulose.

Les exemples et essais suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1

5 On prépare comme suit un comprimé de metformine/glibenclamide.

On mélange 66,6 g de polyvinylpyrrolidone avec 246 g d'eau purifiée au moyen d'un agitateur. On mélange dans un granulateur 1500 g de chlorhydrate de metformine, 10 6,5 g de glibenclamide (dont 10 à 90 % ont une taille entre 2 et 60 μm), 42 g de croscarmellose sodique et 284,4 g de cellulose microcristalline. On ajoute la solution de polyvinylpyrrolidone dans le granulateur et on granule la masse mouillée. On extrude les granulés à 15 travers un tamis de 1 mm. On déverse les granules dans un séchoir à lit fluidisé préchauffé et on sèche les granules. On mélange 97,5 g de cellulose microcristalline dans les granules en utilisant un mélangeur culbuteur, on ajoute 12 g de stéarate de magnésium dans le mélangeur 20 culbuteur et on mélange. On met le mélange de granules en comprimés en utilisant une presse à comprimés convenables. On enrobe les comprimés avec un enrobage à 2 % d'hydroxypropylméthylcellulose dans une machine d'enrobage.

25 Exemple 2

On prépare comme suit un comprimé de metformine/glibenclamide.

On mélange au préalable 5,83 g de glibenclamide (dont 10 à 90 % ont une taille entre 2 et 60 μm) avec 30 32,67 g de croscarmellose sodique. On mélange 46,67 g de polyvinylpyrrolidone avec 93,33 g d'eau purifiée au moyen d'un agitateur. On mélange le mélange de glibenclamide et de croscarmellose sodique avec 1166,6 g de chlorhydrate de metformine dans un granulateur. On ajoute la solution

de polyvinylpyrrolidone dans le granulateur et on granule la masse mouillée. On déverse les granules dans un séchoir à lit fluidisé préchauffé et on sèche les granules. On réduit la granulométrie des granules en les faisant passer à travers un tamis de 1 mm. On mélange 131,83 g de cellulose microcristalline dans les granules dans le granulateur, on ajoute 16,3 g de stéarate de magnésium dans le granulateur et on mélange. On met le mélange de granules en comprimés en utilisant une presse à comprimés convenables. On enrobe les comprimés avec un enrobage à 2 % d'hydroxypropylméthylcellulose dans une machine d'enrobage.

Essai 1

On réalise des essais de biodisponibilité in vivo avec des comprimés préparés de la façon décrite dans l'Exemple 2, en utilisant deux lots de glibenclamide. Les deux lots ont pour 10 à 90 % la granulométrie suivante :

Lot A : 3,47 à 38,08 μm

Lot B : 15,63 à 91,6 μm .

La distribution de la granulométrie des lots A et B est illustrée sur la Figure 1.

On administre les deux lots de comprimés à des patients en bonne santé, en réalisant une comparaison avec du glibenclamide (commercialisé sous la marque déposée Daonil) et du chlorhydrate de metformine administrés de façon conjointe (16 patients pour chaque groupe).

Les concentrations comparatives de glibenclamide dans un comprimé comprenant une association de metformine et respectivement le lot A ou le lot B de glibenclamide et dans le cas de l'administration conjointe sont présentées respectivement sur les Figures 2 et 3.

Les surfaces sous la courbe (SSC) sont les suivantes :



	<u>SSC (ng/ml/h)</u>
Combinaison avec le lot A	790,5
Combinaison avec le lot B	353,0
Administration conjointe	869,3

5 Il apparaît qu'avec l'association selon l'invention avec le lot A, la SSC est pratiquement identique à celle du cas d'une administration conjointe, tandis qu'avec la combinaison avec le lot B, la SSC est plus nettement différente.

10 Essai 2

L'examen minutieux des taux sanguins de glibenclamide chez des êtres humains après administration d'une série de formulations en comprimé de chlorhydrate de metformine en association avec du glibenclamide (appelées formulations Combo 1, 2, 3 et 4), où les formulations sont identiques à l'exception des caractéristiques de granulométrie du glibenclamide utilisé, par comparaison avec des formulations de référence de chlorhydrate de metformine (Glucophage®, Bristol-Myers Squibb) et de glibenclamide (Micronase®, Upjohn) disponibles dans le commerce, dosées ensemble, permet de définir les caractéristiques de granulométrie pour le glibenclamide qui devraient assurer une biodisponibilité appropriée du composant glibenclamide à partir de la formulation combinée. Ceci signifie que la maîtrise de la maladie, quand des patients sont d'abord traités avec une telle formulation combinée, va être prévisible, sur la base de la connaissance antérieure par le médecin de traitements employant l'un ou l'autre médicament seul.

En variante, si des patients ont subi une stabilisation antérieure de leur maladie par addition d'un traitement avec un produit du commerce tel que Micronase® à un traitement existant avec du Glucophage®

(ou réciproquement), alors le passage à un traitement plus commode employant la combinaison dans un seul comprimé (et où la biodisponibilité appropriée du composant glyburide est assurée) va conduire à l'ampleur souhaitée du maintien de maîtrise de la maladie.

Les données provenant d'études avec des comprimés de chlorhydrate de metformine/glibenclamide formulés avec du glibenclamide ayant différentes caractéristiques de granulométrie ont permis de développer d'une corrélation entre la granulométrie du médicament et les performances *in vivo*. Les propriétés des lots de glyburide utilisés dans les séries de comprimés combinés employées sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Lot de comprimés	Granulométrie du glibenclamide (μm)		
	25 % sous cote	50 % sous cote	75 % sous cote
Combo 1	15	33	62
Combo 2	28	58	88
Combo 3	10	25	52
Combo 4	6	11	19

Quand on prépare quatre lots individuels, de composition identique, de comprimés de chlorhydrate de metformine/glyburide 500,2,5 mg en utilisant chacun de ces lots de glibenclamide et qu'on les dose pour des êtres humains, on trouve les paramètres pharmacocinétiques suivants lors de l'analyse des courbes concentration plasmatique de glibenclamide/temps :

Lot de comprimés	Paramètres pharmacocinétiques du glibenclamide			
	C _{max} (ng/ml, moyenne géométrique)	SSC (ng/ml/h, moyenne géométrique)	C _{max} (ng/ml, moyenne arithmétique)	SSC (ng/ml/h, moyenne arithmétique)
Combo 1	71	478	76	493

Combo 2	52	345	54	339
Combo 3	64	513	67	531
Combo 4	88	642	93	716

On peut obtenir une corrélation raisonnable entre la granulométrie et la concentration plasmatique de glibenclamide moyenne géométrique maximale obtenue, C_{max}, et aussi avec la surface sous la courbe (SSC) de concentration plasmatique de glibenclamide/temps, en moyenne géométrique.

A partir de ces corrélations, les limites prévues de la granulométrie pour le glyburide qui devraient donner des valeurs prévues de C_{max} et de SSC \pm 25 % de la valeur moyenne pour des lots de la formulation de glibenclamide de référence, Micronase[®], utilisée dans les études *in vivo*, deviennent :

	<u>Limites de 25 % sous cote</u>	<u>Limites de 50 % sous cote</u>	<u>Limites de 75 % sous cote</u>
C _{max}	< 0 – 18 μ m	< 0 – 37 μ m	< 0 – 63 μ m
SSC	< 0 – 11 μ m	< 0 – 25 μ m	< 0 – 46 μ m

Si l'on prend en compte les exigences tant de C_{max} que de SSC, les limites prévues deviennent alors :

<u>Limites de 25 % sous cote</u>	<u>Limites de 50 % sous cote</u>	<u>Limites de 75 % sous cote</u>
$\leq 11 \mu$ m	$\leq 23 \mu$ m	$\leq 46 \mu$ m

Du glibenclamide ayant de telles caractéristiques de granulométrie a une valeur d'aire spécifique en poudre située dans la plage allant de 1,7 à 2,2 m²/g, telle que déterminée par adsorption d'azote. Par conséquent, un matériau ayant ces propriétés, lorsqu'il est formulé comme décrit ici, se distingue du matériau décrit dans le brevet US 3 979 520 qui nécessite du glibenclamide ayant une aire spécifique en poudre dépassant 3 m²/g (de préférence de 5 à 10 m²/g) pour obtenir une biodisponibilité appropriée du glibenclamide. Le

fec

glibenclamide ayant les propriétés de granulométrie détaillées ici, lorsqu'il est formulé comme décrit ici, produit une biodisponibilité appropriée du glibenclamide chez les êtres humains, comme décrit dans l'essai
5 suivant.

Essai 3

On prépare comme suit un lot de comprimés de chlorhydrate de metformine/glibenclamide de 500/5 mg. On mélange dans un culbuteur 1,0 kg de glibenclamide ayant
10 la taille définie ci-dessus avec 2,8 kg de croscarmellose sodique, puis on mélange ce mélange dans un mélangeur à fort cisaillement avec 100 kg de chlorhydrate de metformine auxquels on a ajouté 0,5 % en poids de stéarate de magnésium.

15 On granule par voie humide ce mélange sec, dans un mélangeur à fort cisaillement, avec 12,1 kg d'une solution aqueuse de povidone (contenant 4 kg de povidone). On sèche les granules mouillés dans un séchoir à lit fluidisé, à 60°C, jusqu'à une teneur définie en
20 humidité. On réduit la taille des granules séchés (perte au séchage 2 à 3 % en poids) dans un oscillateur (ouverture de tamis 1,0 mm) puis on les mélange dans un culbuteur avec 10,8 kg de cellulose microcristalline, après quoi on mélange avec 0,9 kg de stéarate de
25 magnésium, lubrifiant pour comprimés stéarate de magnésium. On comprime les granulés lubrifiés en utilisant un outil en forme de capsule de 16 mm x 8 mm et on enrobe les cœurs de comprimés avec une pellicule (gain de poids approximativement 2 % en poids) avec le matériau
30 d'enrobage pelliculaire de marque Opadry 32920, ce qui donne des comprimés en forme de capsule jaunes au final. Dans une étude de pharmacocinétique chez l'être humain, on administre à un volontaire soit l'un de ces comprimés soit un traitement constitué d'un comprimé de Glucophage®

de 500 mg plus un comprimé de Micronase® de 5 mg, administrés conjointement. On analyse les taux plasmatiques de glibenclamide après administration et on trouve pour ce composant les pharmacocinétiques suivantes :

Traitement	Paramètre	Moyenne	Moyenne géométrique ajustée	Rapport des moyennes (estimation ponctuelle)
Comprimé combiné 500/5	Cmax	122	116	1,14
	SSC (O-T)	859	831	1,07
Glucophage + Micronase	Cmax	113	101	-
	SSC (O-T)	842	780	-

La biodisponibilité de glibenclamide provenant du comprimé combiné est comparable à celle provenant de la formulation de glibenclamide de référence, Micronase®. Ceci devrait permettre à des patients de prendre commodément un seul comprimé de l'association de produits au lieu de deux comprimés de traitement existants ensemble, sans que se pose le problème que de faibles taux sanguins de glibenclamide puissent en résulter, lesquels pouvaient se produire avec les formulations de la technique antérieure, et conduisant à une perte de maîtrise de la maladie.

Exemple 3

Au lieu de le mettre en comprimés, on garnit le produit de granulation tel que préparé pour l'Essai 3 dans des gélules de taille 00 pour réaliser un produit chlorhydrate de metformine/glibenclamide 500 mg/5 mg ou un produit à 500 mg/2,5 mg. On introduit le produit de granulation dans des gélules de taille 1 pour réaliser le produit à 250 mg/2,5 mg.

Ces gélules présentent des propriétés physiques acceptables et offrent une alternative aux comprimés. Les formulations telles que décrites dans le document WO 97/17975 ne peuvent pas être introduites dans des gélules d'une taille acceptable pour la plupart des patients en raison de la plus grande quantité d'excipients employés dans les formulations décrites.



REVENDEICATIONS

1. Forme posologique solide à usage oral comprenant une association de metformine et de glibenclamide, caractérisée en ce que la taille du glibenclamide est telle que la biodisponibilité du glibenclamide soit comparable à la biodisponibilité du glibenclamide obtenue avec une administration séparée de metformine et de glibenclamide.
2. Forme posologique solide à usage oral comprenant une combinaison de metformine et de glibenclamide, caractérisée en ce que la taille du glibenclamide est telle qu'au plus 10 % des particules fassent moins de 2 μm et qu'au plus 10 % des particules dépassent 60 μm .
3. Forme posologique solide à usage oral selon la revendication 2, caractérisée en ce que la taille du glibenclamide est telle qu'au plus 10 % des particules fassent moins de 3 μm et qu'au plus 10 % des particules dépassent 40 μm .
4. Forme posologique solide à usage oral comprenant une combinaison de metformine et de glibenclamide, caractérisée en ce que la taille du glibenclamide est telle qu'au plus 25 % des particules fassent moins de 11 μm et qu'au plus 25 % des particules dépassent 46 μm .
5. Forme posologique solide à usage oral, caractérisée en ce que 50 % des particules font moins de 23 μm .
6. Forme posologique solide à usage oral selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la metformine est présente sous forme de sel de metformine et le rapport en poids du sel de metformine au glibenclamide est de 50/1 à 250/1.
7. Forme posologique solide à usage oral selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un comprimé.

8. Comprimé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il est obtenu par un procédé comprenant :

- 5 a) la formation de granules par granulation par voie humide d'un mélange de metformine et de glibenclamide ;
- b) le mélange des granules avec un auxiliaire de formulation sous forme de comprimé;
- c) la formulation sous forme de comprimés du mélange ainsi obtenu.



ABREGE DESCRIPTIFFORME POSOLOGIQUE A USAGE ORAL COMPRENANT UNE COMBINAISON
DE METFORMINE ET DE GLIBENCLAMIDE

La présente invention concerne une forme posologique solide à usage oral comprenant une combinaison de metformine et de glibenclamide, dans laquelle la taille du glibenclamide est telle que la biodisponibilité du glibenclamide soit comparable à la biodisponibilité du glibenclamide obtenue avec une administration séparée de metformine et de glibenclamide.

Figure : aucune



FIGURE 1

Abscisses : Granulométrie (micromètres)
Ordonnées : (%) Volume

5 FIGURE 2

-•- Administration conjointe
-o- Combinaison avec B
Abscisses : Temps (heures)
Ordonnées : Concentration (ng/ml)

10

FIGURE 3

-x- Combinaison avec A
-o- Administration conjointe
Abscisses : Temps (heures)
15 Ordonnées : Concentration (ng/ml)

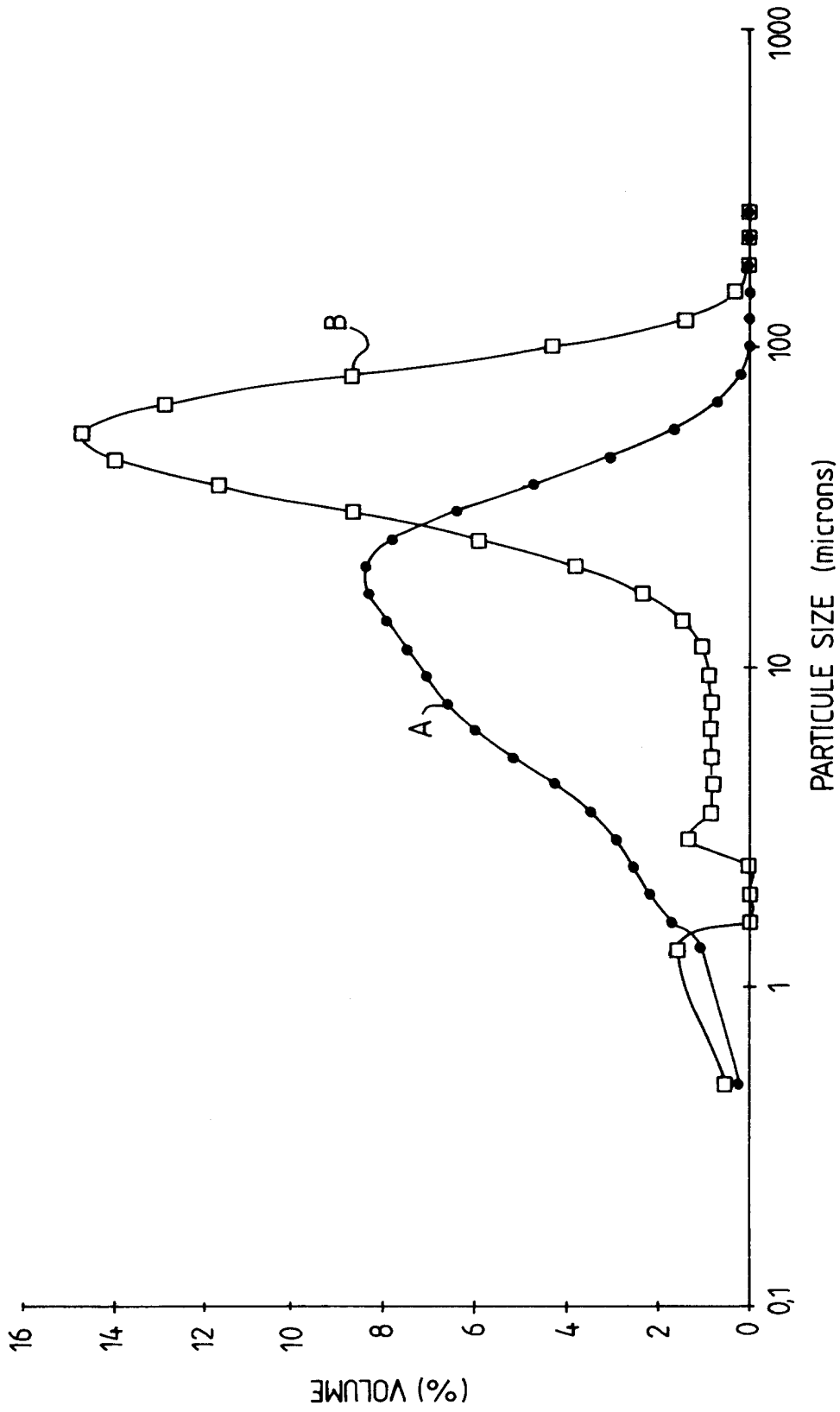


FIG.1

572498
- AVH 2007

RU 25687
13/07/88