

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :  
**MA 24964 A1**

(51) Cl. internationale :  
**A61K 0/0; C13K 5/00;  
C09J 103/04; C09J 101/02**

(43) Date de publication :  
**01.04.2000**

---

(21) N° Dépôt :  
**25744**

(22) Date de Dépôt :  
**25.08.1999**

(30) Données de Priorité :  
**23.08.1999 US 09/379,310 (UPA)**

(71) Demandeur(s) :  
**COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) Ltd., Rosebank Center 14 Bermudiana Road Pembroke HMO8- (BM)**

(72) Inventeur(s) :  
**WILLIAM J. BOLOGNA ; DOMINIQUE DE ZIEGLER ; HOWARD L. LEVINE ; PHILIPPE CARTIER**

(74) Mandataire :  
**M. MEHDI SALMOUNI-ZERHOUNI**

---

(54) Titre : **TABLETTES BIOADHESIVES A HYDRATATION PROGRESSIVE, METHODE DE FABRICATION ET MODE D'EMPLOI**

(57) Abrégé : UNE TABLETTE BIO-ADHÉSIVE OÙ L'INGRÉDIENT ACTIF PEUT ÊTRE PROTÉGÉ CONTRE L'EAU OU L'ENVIRONNEMENT IMMÉDIAT, LE PROTÉGEANT AINSI DU MÉTABOLISME ET AUTRES DÉGRADATION PAR HUMIDITÉ, ENZYMES OU EFFETS PH ET LE RENDANT BIO-DISPONIBLE UNIQUEMENT À UN TAUX CONTRÔLÉ. L'INGRÉDIENT ACTIF PEUT ÊTRE PROTÉGÉ DE L'HUMIDITÉ PENDANT LE PROCESSUS DE FABRICATION ET DE MANIÈRE PLUS IMPORTANTE DE L'HUMIDITÉ ET DE L'ENVIRONNEMENT SEPTIQUE IMMÉDIAT JUSQU'À CE QUE LE PATIENT AIT PRIS LA TABLETTE ET SEULEMENT À UN TAUX LENT ET CONTRÔLÉ. C'EST PAS CE PROCESSUS D'HYDRATATION PROGRESSIVE QUE L'INGRÉDIENT ACTIF RESTE PROTÉGÉ PENDANT PLUSIEURS HEURES D'ADMINISTRATION. C'EST AUSSI PAR CE PROCESSUS D'HYDRATATION PROGRESSIVE QUE LA LIBÉRATION CONTRÔLÉE EST SOUTENUE S'EFFECTUE PARCE QU'UNE PARTIE SEULEMENT DE L'INGRÉDIENT ACTIF DE LA FRACTION HYDRATÉE (AQUEUSE) DE LA TABLETTE EST DISPONIBLE POUR L'ABSORPTION (BIO-DISPONIBLE).

24964

## **MEMOIRE DESCRIPTIF**

Joint à l'appui d'une demande de brevet d'invention ayant pour titre

"Tablettes bio-adhésives à hydratation progressive méthode de fabrication et mode d'emploi"

### **Déposant**

COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED

### **Inventeurs**

1° Dominique de ZIEGLER  
6 Rue de la Source  
75016 PARIS  
FRANCE

2° William J. BOLOGNA  
22 Place de Général Catroux  
75017 PARIS  
FRANCE

3° Howard L. LEVINE  
107 Balsam St.  
Oceanside, New York 11572  
U.S.A.

4° Philippe CARTIER  
19 Rue du Général Foy  
75008 PARIS  
FRANCE

### **Mandataire**

M. Mehdi SALMOUNI-ZERHOUNI  
Résidence Ibn Batouta Tour D Place Pierre Sémard 20300 CASABLANCA  
MAROC

.....

## ABSTRACT DE L'INVENTION

Une tablette bio-adhésive où l'ingrédient actif peut être protégé contre l'eau ou l'environnement immédiat, le protégeant ainsi du métabolisme et autres dégradation par humidité, enzymes ou effets pH et le rendant bio-disponible uniquement à un taux contrôlé. L'ingrédient actif peut être protégé de l'humidité pendant le processus de fabrication et de manière plus importante de l'humidité et de l'environnement septique immédiat jusqu'à ce que le patient ait pris la tablette et seulement à un taux lent et contrôlé. C'est pas ce processus d'hydratation progressive que l'ingrédient actif reste protégé pendant plusieurs heures d'administration. C'est aussi par ce processus d'hydratation progressive que la libération contrôlée et soutenue s'effectue parce qu'une partie seulement de l'ingrédient actif de la fraction hydratée (aqueuse) de la tablette est disponible pour l'absorption (bio-disponible).

# TABLETTES BIO-ADHESIVES A HYDRATATION PROGRESSIVE

## METHODE DE FABRICATION ET MODE D'EMPLOI

### PRESENTATION DE L'INVENTION

#### 1. Champ de l'invention

Il s'agit d'une tablette bio-adhésive, qui ne s'érode pas biologiquement, pour la libération soutenue et contrôlée d'ingrédients actifs. Plus particulièrement, cette invention est relative à une tablettes bio-adhésive à hydratation progressive pour adhésion à la paroi d'une cavité du corps pour la dilution soutenue d'ingrédients actifs sans dégradation prématurée de ces ingrédients, occasionnée par métabolisme, humidité, enzymes ou effets pH.

#### 2. Description des produits similaires

Les produits para-médicaux et pharmaceutiques ont longtemps été administrés en doses par ingestion orale, par vaporisation nasale ou par injections. Ces méthodes d'administration se sont avérées inefficaces pour les patients nécessitant un apport prolongé et soutenu d'ingrédient actif au sang. Le cas particulièrement difficile est celui des patients ayant besoin de recevoir un dosage pendant leurs périodes de sommeil. Pour ceux-ci, les lignes veineuses intraveineuses, les pilules à dissolution lente et les suppositoires ou les timbres (patches) transdermiques ont été prescrits. Cependant, l'inconvenance et le manque de confort des Ivs, la courte durée de vie de plusieurs ingrédients actifs ingérés à partir de la dégradation gastro-intestinale ou le métabolisme du foie au premier passage et l'incapacité de plusieurs produits à être administrés confortablement par voie transdermique à des doses adéquates ou à des concentrations contrôlées, se sont avérées autant de méthodes insatisfaisantes.

Les anciens fabricants ont essayé de satisfaire les besoins du domaine en développant des produits pour l'administration transmuqueuse des ingrédients actifs. Par exemple, certains ingrédients actifs peuvent être administrés rapidement dans le sang à travers les parois

BT 24964  
1 - A11

RV 25744  
25/07/99

Z/R

d'une cavité du corps, telles que les cavités buccales ou vaginales, sans risque de dégradation hépatique premier passage. Généralement, l'administration d'ingrédients actifs à travers les surfaces muqueuses peut être améliorée par l'utilisation de formulations bio-adhésives. Toutefois, là où les praticiens ont essayé en particulier, mais échoué, pour satisfaire les besoins du domaine est de développer une tablette bio-adhésive pour des applications dans la dilution soutenue sans risque de dégradation des ingrédients actifs avant leur dilution effective.

"Dilution soutenue" signifie en général la dilution soutenue ou sporadique d'un ingrédient actif sur une période étendue après une seule administration, par laquelle le niveau d'ingrédients actifs disponibles au patient destinataire est souvent maintenu à un certain niveau constant sur une période donnée. Comme utilisé ici, elle est aussi destinée à servir dans le cas où la dilution d'un ingrédient actif est contrôlée sur une période donnée pendant laquelle le niveau d'ingrédient actif disponible au patient (bio-disponible) peut être variable mais pré-déterminé à un moment donné du traitement.

Les tablettes bio-adhésives à dilution soutenue peuvent être réparties en deux catégories: (1) les tablettes consistant à des carbomères solubles dans l'eau et les (2) tablettes consistant de polymères insolubles. Les deux types de tablettes se sont avérés insatisfaisantes dans plusieurs applications. Par exemple, plusieurs fabricants ont essayé de formuler une tablette bio-adhésive à dilution soutenue à partir de carbomères solubles dans l'eau, tels que carbomère 934P ou la résine CARBOPOL™ 974 (disponible dans le commerce auprès de B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio). Toutefois, ces tablettes ne peuvent adhérer à la paroi d'une cavité du corps souvent que pour une courte période, c'est-à-dire six heures ou moins. Par ailleurs, elles se délogent facilement de cette paroi et font courir des risques d'asphyxie aux patients les utilisant par voie buccale. En outre, ces anciennes tablettes deviennent rapidement hydratée, relativement, et peuvent ainsi exposer de manière prématurée le réservoir d'ingrédient actif à la dégradation par humidité ou enzymes issue de l'environnement hôte tel que les bactéries dans les cavités septiques orales ou vaginales.

De manière similaire, les tablettes de polymères insolubles, tels que Polycarbophil, se sont avérées inadéquates à plusieurs titres. Par exemple, même si les tablettes à Polycarbophil peuvent rester collées longtemps à la paroi d'une cavité du corps, elles n'adhèrent pas immédiatement, devenant ainsi inapplicables dans certains traitements tels que l'administration buccale d'ingrédients actifs aux patients pendant leurs heures de sommeil. En outre, ces tablettes ne s'adoucissent pas suffisamment pour être confortables et imperceptibles, et ne procurent pas une sécurité contre leur aspiration éventuelle.

Par ailleurs, par exemple, aucun type des tablettes précédentes n'est particulièrement adéquat pour le traitement de plusieurs cas. Comme cité plus haut, il existe plusieurs situations médicales dans lesquelles une dilution soutenue et/ou contrôlée d'ingrédient(s) actif(s) est désirable pour de nombreuses raisons comprenant, à titre d'exemple, adoucir l'impact du métabolisme hépatique premier passage de l'ingrédient actif ou le risque de dégradation prématurée par humidité, effets pH ou enzymes ou garantir le confort et la convenance offerts par une tablette bio-adhésive adéquate. Ces situations comprennent par exemple celles nécessitant un traitement avec un ingrédient actif qui peut être, à titre indicatif, une glyco-protéine, une protéine, une hormone sexuelle, une anti-hormone, du nitrate, un bêta-agoniste, un bêta-antagoniste, un opioïde, un anti-opioïde, un anti-dépressif, un inhibiteur réductase HMG CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl Coenzyme A), un anti-histaminique, un inhibiteur ACE (angiotensine convertissant l'enzyme) et/ou protaglandine. Jusqu'ici, les praticiens ont fait suivre aux patients les techniques et méthodes d'administration les plus envahissantes et les moins confortables, comme précité.

Pour illustrer le besoin qui se ressent, prenons les personnes hypo-génitales (hypogonadales). L'hypogonadisme chez l'homme est caractérisé par une déficience ou une absence de la production de testostérone endogène. Deux niveaux de testostérone anormalement bas peuvent menacer l'homme d'un risque d'"andropause", alors que les hommes sont plus enclins à des risques plus importants de maladie cardio-vasculaire, à la maladie d'Alzheimer et à l'ostéoporose.

Le testostérone a été traditionnellement utilisée pour le traitement des personnes hypogénitales. Cependant, pour être plus efficace, le traitement doit pouvoir assurer le remplacement total de la testostérone physiologique. En outre, il doit pouvoir fournir des niveaux soutenus de testostérone pendant la nuit, de préférence en assurant un niveau élevé en milieu de la nuit. Les timbres transdermiques de testostérone ne produisent principalement que des niveaux inférieurs aux niveaux physiologiques et un relief incomplet. De même, les tablettes à administration orale précédentes décrites seraient inefficaces ou ne seraient pas pratiques pour cette administration soutenue de testostérone.

Le testostérone hormonale, comme plusieurs autres médicaments, y compris plusieurs autres protéines et glycoprotéines, subissent le métabolisme de premier passage. Par conséquent, et comme le noteront les praticiens, les tablettes buccales ou vaginales consistant en des matières incapables de garder sec le réservoir intérieur de la tablette pour des périodes prolongées ne peuvent pas empêcher la libération et la déglutition ou la libération et l'absorption rapide à travers les muqueuses de l'ingrédient actif. Par ailleurs, et comme le noteront les praticiens, les tablettes qui ne peuvent adhérer rapidement à la zone visée ou peuvent être délogée ne sont pas pratiques pour les traitements utilisant l'administration nocturne, tels que le traitement à la testostérone.

D'autre part, comme le noteront les praticiens, les avantages de la tablette bio-adhésive à libération soutenue, selon cette invention, ne se limitent pas au traitement de l'hypogénitalisme chez l'homme. Par exemple, les patients ont souvent besoin d'un traitement aux hormones à libération soutenue dans divers cas. En outre, les autres médications, telles que les stéroïdes pour le traitement de cas comme l'asthme, impliquent des traitement où les niveaux élevés désirés se font pendant la nuit durant les longues heures de sommeil. Par conséquent, comme le noteront les praticiens, il existe un besoin très ancien, et non encore résolu, de développer une tablette bio-adhésive, à libération soutenue pour satisfaire les besoins précités, y compris, à titre indicatif, l'administration de quantités efficaces du point de vue thérapeutique d'un ingrédient actif qui sera métabolisé ou autrement dégradé par humidité, enzymes ou effets pH, tels que les glyco-

protéines, protéines, hormones sexuelles, anti-hormones, nitrate, béta-agonistes, béta-antagonistes, opioïdes, opioïdes antagonistes, anti-dépressifs, inhibiteurs réductases HMG CoA, anti-histaminiques, inhibiteurs ACE et/ou prostaglandines.

### RESUME DE L'INVENTION

Cette invention satisfait les besoins précités. Par conséquent, l'un des objets de l'invention est de fournir une tablette bio-adhésive qui adhère immédiatement ou presque à la zone visée dans une cavité du corps et de manière générale reste bien collée tout au long du traitement. Ainsi, avec cet aspect de l'invention, la tablette bio-adhésive fournie peut rester collée et administrer les ingrédients actifs dans la cavité buccale pour huit heures ou plus. Conformément à cet aspect inhérent de l'invention, la tablette bio-adhésive fournie peut rester collée et administrer les ingrédients actifs dans la cavité vaginale pour 72 heures ou plus.

Un autre objet de l'invention consiste à fournir une tablette bio-adhésive qui hydrate progressivement, dont le noyau interne reste protégé de l'humidité et de son environnement. Dans le cadre de cet aspect de l'invention, la tablette bio-adhésive est adéquate pour une utilisation dans la libération soutenue dans les cavités muqueuses et autres cavités du corps même avec des ingrédients actifs comprenant des protéines ou des glycoprotéines ou d'autres agents de traitement susceptibles notamment à la dégradation par métabolismes, enzymes, pH ou par l'humidité.

Un autre objet inhérent à l'invention est de fournir une tablette bio-adhésive ayant des propriétés de libération contrôlée et soutenue due à la formulation de la tablette où l'ingrédient actif est rendu bio-disponible progressivement au long d'une période étendue par hydratation progressive du réservoir sec de la tablette contenant l'ingrédient actif.

L'invention tend également à fournir une tablette bio-adhésive qui devient gélifiée et/ou enflée pour assister la protection du patient utilisant la tablette par voie orale contre l'asphyxie, notamment le patient suivant le traitement pendant son sommeil.



L'invention tend aussi à fournir des méthodes de fabrication de tablettes bio-adhésives selon les objets de l'invention précités. Selon l'un des aspects de l'invention, elle fournit une méthode de fabrication de tablettes bio-adhésives où un ingrédient actif résistant au métabolisme et/ou à la dégradation prématurés est ajouté dans le premier et/ou deuxième stade (fabrication de granuleux). En relation avec un aspect de l'invention, celle-ci fournit une méthode de fabrication de tablettes bio-adhésives où un ingrédient actif exposé au métabolisme et/ou à la dégradation prématurés est ajouté dans le deuxième stade (fabrication de la mixture de fabrication de la tablette) après que le granuleux aura été séché et criblé. Naturellement, d'autres objets ou facteurs peuvent influencer sur le choix de quel(s) stade ou stades est/sont approprié(s) pour ajouter un ingrédient actif en particulier

Par ailleurs, l'autre objet de l'invention est de fournir des méthodes d'utilisation de tablettes bio-adhésives telles que décrites ici. Selon un aspect de l'invention consiste à fournir une méthode d'utilisation de tablette bio-adhésive pour administrer à un patient (homme) une dose soutenue de testostérone. Selon un aspect inhérent à l'invention, elle fournit une méthode d'utilisation de la tablette bio-adhésive pour administrer à une patiente une dose soutenue d'une hormone, telle que la testostérone.

Les inventeurs de cette invention ont découvert, presque inexplicablement, que l'ensemble de ces objets de l'invention peuvent être atteints en fabricant et en utilisant les tablettes comprenant un ingrédient actif, des polymères solubles dans l'eau (par exemple, Carbopol™ 974P) et du polycarbophil par exemple, Noveon®, disponible auprès de B.F. Goodrich Specialty Polymers, Cleveland, OH) et de préférence de la cellulose hydroxypropylméthyle, lactose, amidon de maïs et autres ingrédients de tablettes standards, tels que les stéarates de magnésium et talc.

Les tablettes bio-adhésives à hydratation progressive selon l'invention peuvent être utilisées avec n'importe quel ingrédient actif adéquat, pour administrer une quantité thérapeutique d'un ingrédient actif à un patient à des taux contrôlés pour des périodes continues. Selon l'invention, les tablettes peuvent être aussi fabriquées dans toute forme

appropriée et à une taille adéquate selon l'utilisation thérapeutique à laquelle elles sont destinées.

Les tablettes, selon l'invention, peuvent comprendre toute quantité adéquate d'ingrédient actif. Ces derniers, toujours selon l'invention, seraient de quantités minuscules d'ingrédient actif vers 50% ou plus par poids d'ingrédient actif. Comme le noteront les praticiens, les "quantités minuscules" signifie toutes les quantités d'ingrédient actif qui sont petits du point de vue disproportion relativement à la tablette, par exemple, lorsque quelques micro-programmes d'ingrédient actif sont administrés par tablette pesant plus d'une centaine de milligrammes. Par conséquent, tout praticien notera que toute quantité d'ingrédient actif, selon un taux donné, est envisageable dans le cadre de cette invention. LE reste des tablettes selon l'invention peut comprendre du/des polymère(s) soluble(s) dans l'eau et du/des polymère(s) de polycarboxylique(s) non-soluble(s) dans l'eau à liaison croisée. Toujours selon l'invention, les tablettes exemplaires ont de préférence environ 1% et environ 75% par poids de polymère soluble dans l'eau et environ .5% et environ 10% par poids de polymère de polycarboxylique non-soluble dans l'eau à liaison croisée. EN outre, et selon l'invention, ces tablettes préférables peuvent avoir environ .5% et environ 25% par poids d'amidon. Elles peuvent aussi avoir environ 1% et environ 50% par poids de lactose.

En outre, selon l'invention, ces tablettes préférables peuvent comprendre environ .01% jusqu'à 2% de silice et/ou jusqu'à .5% par poids de talc et/ou jusqu'à 2.5% par poids de stéarate de magnésium.

Par conséquent, tout praticien notera que les composantes de ces tablettes peuvent varier pour s'adapter à un objectif particulier. Par exemple, les inventeurs de cette invention ont découvert, presque inexplicablement, qu'une façon d'augmenter (réduire) la durée nécessaire pour une tablette à hydratation progressive pour hydrater est de réduire (augmenter) la quantité de lactose et/ou amidon et d'augmenter (réduire) la quantité de polymère soluble dans l'eau. Alternativement, la densité de la tablette peut être changée pour affecter la période d'hydratation.

Les ingrédients actifs appropriés pour être utilisés dans la présente invention comprennent un ou plusieurs ingrédients nécessitant une libération soutenue ou contrôlée, tout ingrédient(s) nécessitant une protection étendue contre la dégradation prématurée de l'actif par humidité, effets pH ou enzymes, ou tout ingrédient actif nécessitant l'administration à un patient d'une protection contre le métabolisme hépatique premier passage. Les ingrédients actifs modèles adéquats pour une utilisation avec cette invention comprennent, mais à titre indicatif : (1) des glycoprotéines, telles que l'hormone folliculaire (FSH), hormone de lutéinisation (LH), gonadotrophine chorionique humaine (HCG), hormone thyroïdienne (TSH) et autres similaires, (2) des protéines, telles que GnRH (agoniste et antagoniste), analogues d'ocytocine, analogues somatostatine, activateur plasminogène de tissu (TPA), hormone de croissance libérant de l'hormone (GHRH), analogues d'hormone libérant de la corticotropine (analogues de CRH) et autres similaires, (3) des hormones sexuelles, telles que l'estradiol, testostérone, progestérone et autres similaires, (4) des anti-hormones, telles que tamoxifène, mifépristone et autres similaires, (5) des nitrates, tels que nitroglycérine, isosorbide, tétranitrate de crythryle, tétranitrate de pentaérythritole, et autres similaires, (6) des bêta-agonistes, tels que terbutaline, albutérole, pirbutérole, bitoltérole, ritodrine, et autres similaires, (7) des bêta-antagonistes tels que propranolol, métoprolol, nadolol, aténolol, timolol, esmolol, pindolol, acébutolol, labétolol et autres similaires, (8) des opioïdes, tels que morphine, hydromorphone, oxymorphone, codéine, hydrocodone, oxycodone, leverphanol, levallorphan, énorphan, fentanyl, nalbuphine, butorphanol, pentazocine et autres similaires, (9) des opioïde-antagonistes, tels que naxolone, nalméfène et autres similaires, (10) des anti-dépressifs, tels que amitriptyline, amoxapine, désipramine, doxpine, imipramine, maprotilène, nortriptyline, protriptyline, trimipramine, fluoxetine, trazodone et autres similaires, (11) des inhibiteurs à réductase HMG CoA, tels que lovastatine, mévastatine, simvastatine, pravastatine, atorvastatine et autres similaires, (12) des antihistaminiques, telles que loratadine, maléate de chlorphéniramine, maléate de bromphéniramine, diphenhydramine, dimenhydrinate, carbinoxamine, prométhazine, triplannamine, et autres similaires (13) des inhibiteurs ACE, tels que captopril, enalapril, lisinopril, et autres similaires et (14) des prostaglandines, telles que misoprostol et autres similaires. Par conséquent, le praticien relèvera que les tablettes

selon l'invention peut être utilisée avec un grand éventail d'ingrédients actifs pour traiter une large variété de cas.

Les aspects de l'invention sus-mentionnés et les autres deviendront plus clairs en se référant aux Figures et descriptions des incorporations préférables.

### **DESCRIPTION SUCCINCTE DES DESSINS**

Figure 1 est une série de photographies démontrant l'hydratation progressive d'une tablette bio-adhésive selon l'invention.

Figure 2 est un diagramme démontrant la méthode actuelle préférable pour la fabrication des tablettes bio-adhésives selon l'invention.

### **DESCRIPTION DES INCORPORATIONS PREFEREES**

Un embodiment de l'invention préféré ici est illustré par Figure 1. Tel que démontré dans le premier cadre de Figure 1, avant que la tablette ne soit administrée, la totalité de l'ingrédient actif est en état sec, ainsi elle n'est pas soumise à l'action de détérioration par humidité, effets pH, enzymes ou autres produits chimiques. Elle n'est pas disponible pour l'absorption (bio-disponible). Tel que démontré par les cadres 2-6 de Figure 1, avec le temps la partie restante de l'ingrédient actif reste à l'état sec ce qui protège à la fois de l'eau et de l'environnement immédiat, et lui permet de servir de réservoir pour une libération soutenue et contrôlée. Ce système de libération est bien adapté pour l'administration de protéines, de glycoprotéines et autres médicaments qui doivent être protégés contre le métabolisme ou pendant l'administration prolongée contre la dégradation par enzymes, pH ou humidité.

Dans un embodiment préféré, en cas d'administration buccale, l'hydratation progressive de la tablette bio-adhésive protège le patient, si elle est délogée, gélifiée et en devenant plus lourde et ainsi moins encline à flotter dans la voie respiratoire, risquant d'être aspirée. Cela rend cet embodiment particulièrement adapté pour les agents qui doivent parvenir leurs plus hauts niveaux au milieu de la nuit, par exemple, les hormones comme

le testostérone ou les stéroïdes pour le traitement de l'asthme. Selon l'invention, l'hydratation de la tablette peut de préférence prendre des heures (par exemple 12 à 24 heures) lorsqu'elle formulée pour des tablettes buccales, voire des jours lorsqu'elle est formulée pour une utilisation vaginale. Comme le noteront les praticiens, les anciennes tablettes bio-adhésives ne protègent pas l'ingrédient actif de l'humidité, du pH, ou des enzymes produits par bactérie dans les orifices septiques oraux et vaginaux.

Par ailleurs, et comme le noteront les praticiens, selon les instructions de cette invention, la taille et la dose de la tablette peuvent être modifiées pour satisfaire aux besoins d'un traitement particulier. Par exemple, la tablette bio-adhésive buccale illustrée par Figure 1 a été fabriquée pour n'être que de 9 mm de diamètre pour le confort du patient, mais a été préparée pour libérer 7 mg de testostérone par jour, soit le plein niveau physiologique. A contrario, les timbres transdermiques traditionnels ne pouvaient libérer que 5 mg par jour, en d'autres termes à un niveau inférieur au niveau physiologique.

La méthode de fabrication préférée ici des tablettes bio-adhésives est illustrée par le diagramme dans Figure 2. Elle comporte trois étapes comme suit:

### **1. Première étape : fabrication du granuleux**

La cellulose hydroxypropylméthyle 15000 (=HPMC 15 000) est mélangée à amidon de maïs et la lactose et en cas d'ingrédient actif insensible à l'humidité, l'actif est ajouté. Le mélange est sec avec une solution aqueuse de cellulose hydroxypropylméthyle 5 (=HPMC 5) et mélangée/granuleux.

Le granuleux est séché dans un four sous air ambiant chaud (à 50°C) jusqu'à ce que l'humidité soit inférieure à 2.5%.

Le granuleux séché est concassé à l'aide d'une maille de crible oscillant inoxydable pour granuleux de taille de 1000 $\mu$ m.

## **2. Deuxième étape : fabrication du mélange de fabrication de la tablette**

Le talc, le dioxyde de silicium, le stéarate de magnésium, et en cas d'actif sensible à l'humidité, l'ingrédient actif est ajouté. Le tout est criblé à travers la machine de criblage avec une ouverture d'une taille de  $500\mu\text{m}$  puis transféré dans un mixeur free-fall.

L'addition du granuleux de la première étape, suivie par le polycarbophile, le carbomère et la lactose. Le tout est mixé jusqu'à obtenir un mélange homogène.

## **3. Troisième étape : fabrication de la tablette**

Le mélange de fabrication de la tablette est comprimé en deux tablettes à l'aide de la machine de fabrication de la tablette rotative équipée de perforateurs de 9mm plate sur le côté supérieur et courbée ( $r=9\text{mm}$ ) sur le côté inférieur biseauté à l'extrémité. Les tablettes sont dépoussiérées et emballées.

Comme démontré par Figure 2, un ingrédient actif qui n'est pas sensible à l'humidité est ajouté de préférence pendant la fabrication du granuleux. Cependant, et par alternative, l'ingrédient actif peut être ajouté pendant la deuxième étape après que le granuleux aura été séché et tamisé. Pour tout praticien, cette deuxième méthode est particulièrement préférée lorsque l'ingrédient actif est sensible à l'humidité.

Dans le processus de fabrication préféré ici, l'ingrédient actif est de préférence protégée de l'humidité. La granulation mouillée est faite de lactose, amidon de maïs et HPMC. Les testostérone, polycarbophile, le carbomère 934P, le talc et le stéarate de magnésium sont ajoutés secs pour la compression finale.

En outre, et comme le noteront les praticiens, selon cette invention, les matières de fabrication peuvent varier pour optimiser les caractéristiques désirées pour la tablette. Par exemple, ses inventeurs ont découvert que, presque inexplicablement, en réduisant progressivement la quantité de lactose et amidon de maïs et en augmentant progressivement la quantité de carbomère 934P, la durée nécessaire pour une tablette pour s'hydrater progressivement est augmentée. Par conséquent, et comme le noteront

les praticiens, les tablettes adaptées à des traitements spécifiques (par exemple, actif spécifique, dose spécifique, durée d'administration spécifique) peuvent être fabriquées.

Ces aspects et les autres de l'invention seront plus clairement illustrés par l'exemple.

#### **EXEMPLE: TABLETTE DE TESTOSTERONE**

Voici l'exemple d'une formulation (Formulation 8, timbre No. 00029906) destinée au remplacement physiologique complet de la testostérone chez les hommes:

Testostérone	30.000 mg	24.0%
HPMC	26.250 mg	21.0%
Amidon de maïs	22.500 mg	18.0%
Lactose monohydraté	30.125 mg	24.1%
Silice	1.250 mg	1.0%
Poylcarbophil (Noveon)	3.125 mg	2.5%
Carbomère 974P	9.375 mg	7.5%
Talc	1.500 mg	1.2%
Stéarate de magnésium	0.875 mg	0.7%

Les formulations comme celle-ci ont produit une libération soutenue lors des tests de dissolution in-vitro. Utilisées chez les femmes les formules comme celle-ci produisent également une libération soutenue et contrôlée de testostérone pendant 12 heures ou plus.

Le Tableau 1 illustre neuf formulations différentes de tablettes bio-adhésives selon l'invention. L'ingrédient actif, la testostérone, a été tenue constante à 30.0 mg (24% par poids) de manière à ce que l'effet de variation des proportions des ingrédients actifs puisse être étudié.

Les taux de dissolution de testostérone ont été alors étudiés. Le Tableau 2 démontre le taux de dissolution de la testostérone de six tablettes choisies à partir de la Formule 1, Timbre No. 0069904. Le Tableau 3 illustre le taux de dissolution de la testostérone de

six tablettes choisies à partir de la formule 3, Timbre No. 0049904. Le Tableau 4 démontre le taux de dissolution de la testostérone de six tablettes choisies dans la formule 5, Timbre No. 0029904. Le Tableau 5 illustre le taux de dissolution de la testostérone de la formule 6, Timbre No. 0019904.

Les données sur le taux de dissolution ont été alors mises en graphiques pour illustrer le pourcentage de testostérone libéré par heure. Le graphique 1 démontre le taux de libération de la testostérone pour la Formule 1 (voir Tableau 2). Le graphique 2 démontre le taux de libération de la testostérone pour la Formule 3 (voir Tableau 3). Le graphique 3 démontre le taux de libération de la testostérone pour la Formule 5 (voir Tableau 4). Le graphique 4 démontre le taux de libération de la testostérone pour la Formule 6 (voir Tableau 5).

Tel que démontré par les graphiques et les tableaux, en réduisant la quantité de lactose et de amidon de maïs et en augmentant la quantité de carbomère 934P, le temps nécessaire pour l'hydratation de la tablette est progressivement augmenté. La formulation 1 (0069904) et autres formulations similaires avec des niveaux élevés de carbomère 934P et des niveaux bas de lactose et amidon de maïs sont probablement les plus adaptés à l'administration vaginale où la libération est souvent requise sur un certain nombre de jours. Dans le premier exemple ci-dessus, la Formulation 8 (0029906) où les niveaux de lactose et amidon de maïs sont élevés et le carbomère 934P est bas, la formule est probablement mieux adaptée à l'administration buccale où 12 heures d'administration est d'habitude suffisante.

Comme le noteront les praticiens, les exemples et les incorporations préférés ne sont pas limitatifs et l'invention s'applique aux tablettes comprenant tout ingrédient actif et toute combinaison de matières de tablettes. En outre, comme le noteront les praticiens, l'invention est destinée à couvrir les méthodes de fabrication et les utilisations thérapeutiques des tablettes précitées.



## REVENDICATIONS

1. Une tablette bio-adhésive à libération soutenue et à hydratation progressive comprenant:

une quantité suffisante d'ingrédient actif

environ 5% à environ 50% par poids de cellulose

environ .5% à environ 25% par poids de amidon

environ 1% à environ 50% par poids de lactose

environ .5% à environ 10% par poids de polycarboxylique insoluble dans l'eau à

liaison croisée

et environ 1% à environ 10% par poids de polymère soluble dans l'eau.

2. La tablette de la revendication 1, où elle comprend entre une quantité minuscule et environ 50% par poids d'ingrédient actif.

3. La tablette de la revendication 2, comprenant en outre:

environ 1% par poids de silice.

4. La tablette de la revendication 2, comprenant en outre:

environ .5% à environ 2% par poids de talc.

5. La tablette de la revendication 3, comprenant en outre:

environ .5% à environ 1% par poids de stéarate de magnésium.

6. La tablette de la revendication 1 ou 5, où ledit ingrédient actif est sélectionné à partir d'un groupe comprenant des glycoprotéines, protéines, hormones sexuelles, anti-hormones, nitrate, béta-agonistes, béta-antagonistes, opioïdes, opioïdes antagonistes, anti-dépressifs, inhibiteurs réductases HMG CoA, anti-histaminiques, inhibiteurs ACE, prostaglandines et tout autre ingrédient actif métabolisé ou dégradé par humidité, enzymes ou pH.

7. La tablette de la revendication 5, où ledit amidon est présent à environ 2% à 10% environ par poids, la lactose est présente à environ 8% à 16% par poids et le polymère soluble dans l'eau à environ 25% à 35% par poids ;  
et où ladite tablette est adaptée à l'administration dudit ingrédient actif au sang de la patiente à travers la cavité vaginale.
8. La tablette de la revendication 5, où ledit amidon est présent à environ 14% à 24% environ par poids, la lactose est présente à environ 17% à 27% par poids et le polymère soluble dans l'eau à environ 5% à 20% par poids  
et où ladite tablette est adaptée à l'administration dudit ingrédient actif au sang du patient à travers la cavité buccale.
9. Une tablette bio-adhésive à libération soutenue à hydratation progressive comprenant:
  - une quantité suffisante d'ingrédient actif
  - environ 2% à environ 30% par poids d'ingrédient actif
  - environ 5% à environ 40% par poids de binder
  - environ 1% à environ 3% par poids de lactose
  - environ 1% à environ 3% par poids de polycarboxylique insoluble dans l'eau à liaison croisée
  - et environ 5% à environ 50% par poids de polymère soluble dans l'eau.
10. La tablette buccale de la revendication 9, comprenant en outre:  
environ .2% à environ 2% par poids de silice.
11. La tablette buccale de la revendication 10, comprenant en outre:  
environ .5% à environ 2% par poids de talc.
12. La tablette de la revendication 11, comprenant en outre:  
environ .5% à environ 1% par poids de stéarate de magnésium.
13. La tablette buccale de la revendication 11, où ledit ingrédient actif est la testostérone, qui est présente à environ 1% à environ 30% par poids.

14. La tablette de la revendication 13, où ledit amidon est présent à environ 2% à 10% environ par poids, la lactose est présente à environ 8% à 16% par poids et le polymère soluble dans l'eau à environ 25% à 35% par poids ;  
et où ladite tablette est adaptée à l'administration dudit ingrédient actif au sang de la patiente à travers la cavité vaginale.
15. La tablette de la revendication 13, où ledit amidon est présent à environ 14% à 24% environ par poids, la lactose est présente à environ 17% à 27% par poids et le polymère soluble dans l'eau à environ 5% à 20% par poids  
et où ladite tablette est adaptée à l'administration dudit ingrédient actif au sang du patient à travers la cavité buccale.
16. Une méthode d'administration d'ingrédient actif à une personne comprenant l'administration par libération soutenue d'un ingrédient actif par tablette bio-adhésive à hydratation progressive.
17. La méthode de la revendication 16 où la tablette bio-adhésive comprenant un polymère insoluble dans l'eau mais polycarbolyxique à liaison croisée, un polymère soluble dans l'eau et la testostérone.
18. Une méthode de traitement ou de prévention contre l'ischémie ou la maladie d'Alzheimer comprenant l'administration à un patient d'une quantité thérapeutique efficace de testostérone par tablette bio-adhésive à libération soutenue à hydratation progressive.
19. La méthode de la revendication 18 où la tablette bio-adhésive est une tablette buccale comprenant un polymère insoluble dans l'eau polycarbolyxique à liaison croisée, un polymère soluble dans l'eau et la testostérone.
20. La méthode de la revendication 18 où la tablette bio-adhésive est une tablette vaginale comprenant un polymère insoluble dans l'eau polycarbolyxique à liaison croisée, un polymère soluble dans l'eau et la testostérone.

21. Une tablette bio-adhésive à libération soutenue à hydratation progressive pour l'administration d'un ingrédient actif au sang d'un patient pour traiter un cas médical, comprenant une quantité thérapeutique efficace d'un ingrédient actif, un polymère insoluble dans l'eau polycarboxylique à liaison croisée, un polymère soluble dans l'eau et la testostérone.

22 Utilisation d'un ingrédient actif avec un polymère insoluble dans l'eau polycarboxylique à liaison croisée et un polymère soluble dans l'eau pour l'administration d'un ingrédient actif au sang d'un patient pour le traitement d'un cas médical.



FIG. 1A

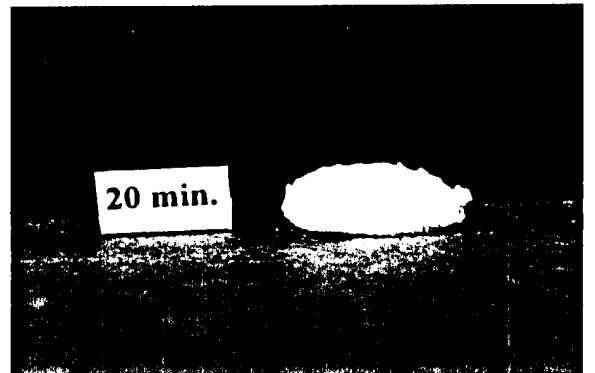


FIG. 1B

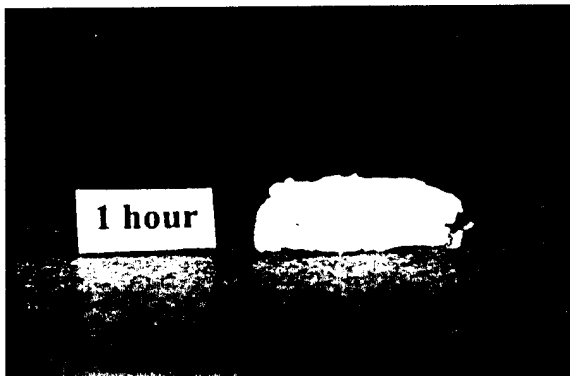


FIG. 1C

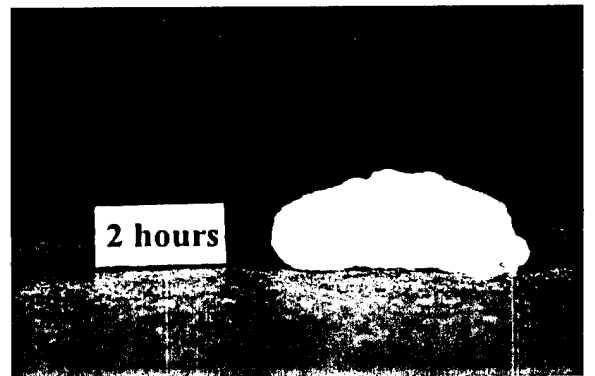


FIG. 1D

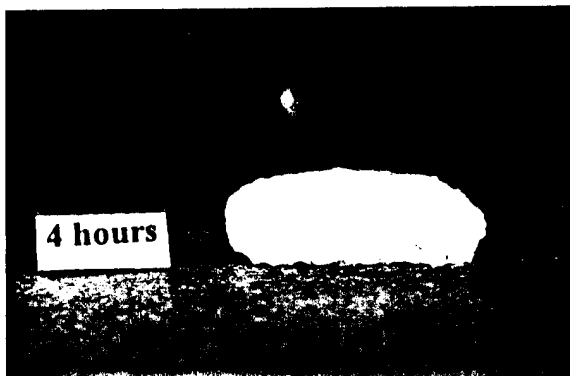


FIG. 1E

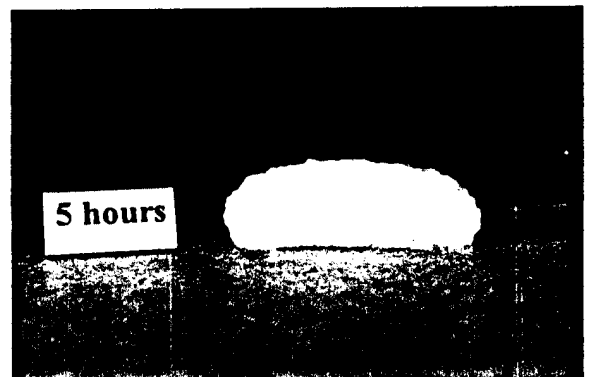


FIG. 1F

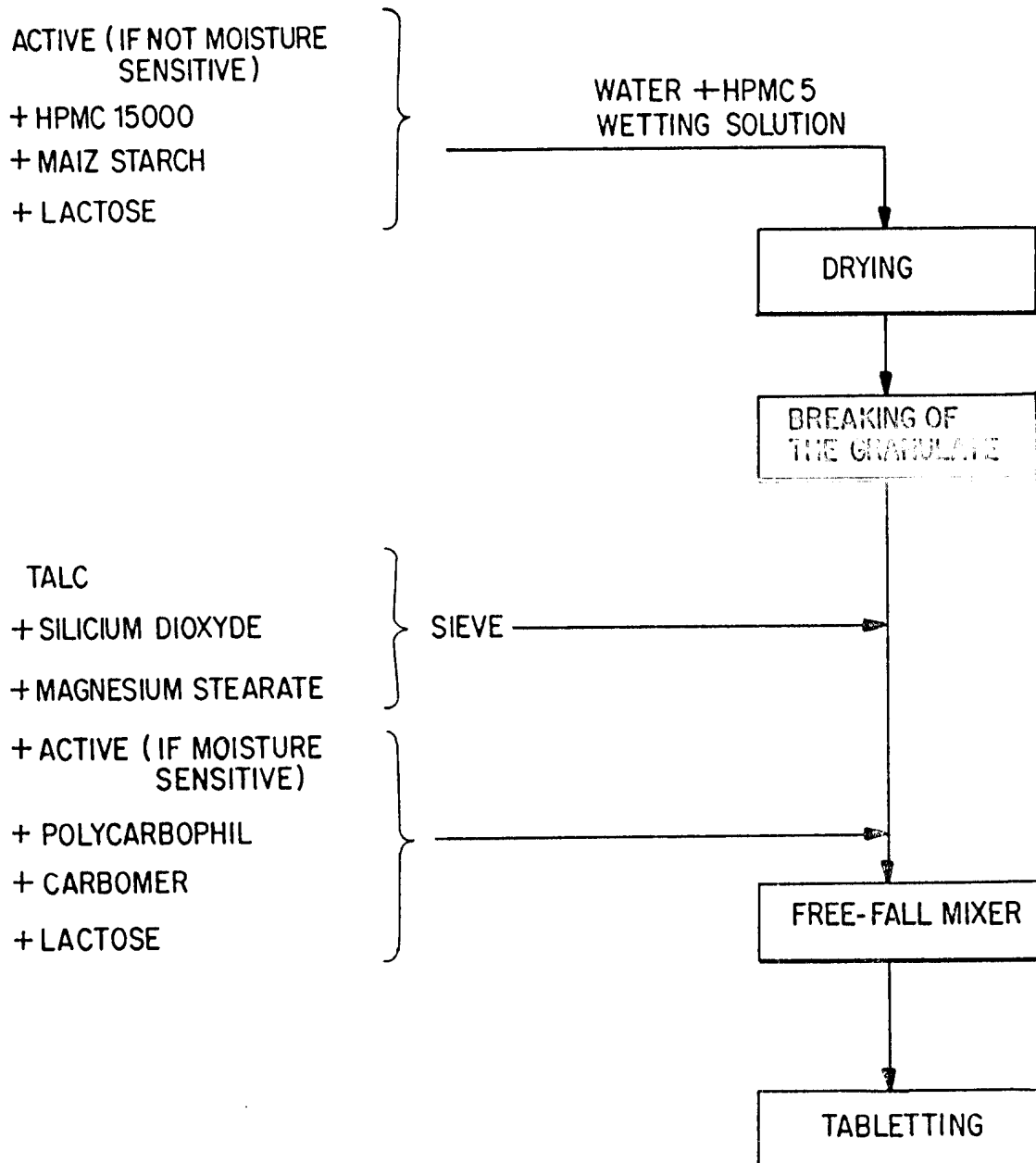


FIG. 2