



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 27689 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/44**

(43) Date de publication :
02.01.2006

(21) N° Dépôt :
27822

(22) Date de Dépôt :
12.08.2004

(30) Données de Priorité :
12.02.2002 GB 0203296.9 ; 12.02.2002 GB 0203297.7 ; 12.02.2002 GB 0203298.5

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/GB03/00594 12.02.2003

(71) Demandeur(s) :
GLAXO GROUP LIMITED, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 ONN (GB)

(72) Inventeur(s) :
MARTINI, LUIGUI ; RE, VINCENZO ; LI, CHI, LEUNG ; WILLY HELEN, ANNE

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **FORME GALENIQUE ORALE POUR LA LIBERATION CONTROLÉE DE MEDICAMENT**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UNE FORME GALÉNIQUE ORALE QUI COMPREND (I) UN NOYAU ÉRODABLE, CE NOYAU COMPRENANT UNE BASE FAIBLE PHARMACEUTIQUEMENT ACTIVE OU UN SEL OU SOLVATE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE CELLE-CI, ET (II) UNE ENVELOPPE ÉRODABLE ENTOURANT LEDIT NOYAU, CETTE ENVELOPPE COMPRENANT UNE OU PLUSIEURS OUVERTURES S'ÉTENDANT SENSIBLEMENT SUR TOUTE L'ÉPAISSEUR DE L'ENVELOPPE, SANS PÉNÉTRER DANS LE NOYAU, ET RELIANT LEDIT NOYAU À L'ENVIRONNEMENT D'UTILISATION. L'INVENTION SE CARACTÉRISE EN CE QUE LA BASE FAIBLE PHARMACEUTIQUEMENT ACTIVE OU LE SEL OU SOLVATE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE CETTE BASE EST LIBÉRÉ DE LA FORME GALÉNIQUE À TRAVERS LESDITES OUVERTURES PAR ÉROSION DU NOYAU ET DE L'ENVELOPPE ÉRODABLES DANS DES CONDITIONS DE PH PRÉDÉTERMINÉES. L'INVENTION CONCERNE ÉGALEMENT UN PROCÉDÉ

DE PRÉPARATION DE CETTE FORME GALÉNIQUE ET L'UTILISATION DE CELLE-CI
DANS LE DOMAINE MÉDICAL.

FORME GALÉNIQUE ORALE POUR LA LIBÉRATION CONTRÔLÉE DE MÉDICAMENTS

Domaine de l'invention

L'invention se rapporte à une forme galénique orale qui assure une
5 libération contrôlée d'un agent pharmaceutique actif dans différents
environnements corporels, à un procédé pour la préparation d'une telle forme
galénique et à l'utilisation d'une telle forme galénique en médecine.

Contexte de l'invention

L'utilisation d'un enrobage pour contrôler le taux de libération d'un
10 agent actif a suscité une attention considérable et divers dispositifs ont été
développés dans un tel objectif. Par exemple, la Demande de Brevet
International, Numéro de Publication WO 01/05430 décrit un dispositif de
délivrance de médicaments qui permet la délivrance de substances
15 médicinales qui présentent une solubilité dépendante du pH, en particulier des
composés qui sont plus solubles à des niveaux bas de pH (moins qu'un pH 2)
qu'à des niveaux presque neutres (supérieurs à environ un pH 5). De tels
dispositifs de délivrance se caractérisent par la présence d'un enrobage qui est
imperméable et insoluble dans le fluide de l'environnement d'utilisation.

La Demande de Brevet International, Numéro de Publication WO
20 95/30422 décrit une série de formes galéniques à libération contrôlée
d'azithromycine. En particulier, elle décrit une série de formes galéniques qui
réduisent l'exposition du tractus gastro-intestinal supérieur (par exemple
l'estomac) à des concentrations élevées d'azithromycine, par l'utilisation d'un
25 enrobage dépendant du pH. De telles formes galéniques ne comportent pas
d'ouvertures par lesquelles la libération de la substance médicinale peut se
produire.

Le Brevet US Numéro 6,099,859 décrit un comprimé à libération
contrôlée pour la délivrance d'un médicament antihyperglycémique, qui
comprend un noyau osmotiquement actif contenant le médicament et une
30 membrane semi-perméable, où la membrane semi-perméable est perméable au
passage de l'eau et des fluides biologiques et est imperméable au passage de la
substance médicinale. La membrane semi-perméable contient au moins un
passage pour la libération du médicament antihyperglycémique.

Des dispositifs additionnels qui utilisent un enrobage pour contrôler le
35 taux de libération d'un agent actif sont discutés dans le Brevet US Numéro
5,004,614. Ce brevet décrit un noyau de comprimé muni d'un enrobage



5 externe qui est essentiellement imperméable au fluide environnant. Ledit enrobage externe peut être préparé à partir de matières qui sont soit insolubles soit solubles dans les fluides environnants. Au cas où une matière soluble est utilisée, l'enrobage a une épaisseur suffisante telle que le noyau n'est pas
10 exposé au fluide environnant avant que la durée souhaitée pour la libération contrôlée de l'agent actif se soit écoulée. A travers cet enrobage externe imperméable, une ou plusieurs ouvertures ont été créées, afin d'assurer aux fluides environnants un chemin d'accès au noyau. Par conséquent, sur l'ingestion du comprimé enrobé, le fluide gastro-intestinal peut entrer à travers
15 l'ouverture (les ouvertures) et entrer en contact avec, ou pénétrer, le noyau, pour libérer l'agent actif. Le résultat est que l'agent actif est libéré de façon contrôlée hors de l'ouverture(s) seulement. La géométrie préférée est l'existence d'un trou circulaire sur les faces supérieure et inférieure du comprimé enrobé. L'ouverture(s) en question occupe une zone qui constitue
20 environ 10 à 60 pourcent de la surface du comprimé enrobé. On constate que le taux de libération des médicaments est directement lié au diamètre de l'ouverture(s) et à la solubilité du noyau matriciel et de l'agent actif, ce qui rend possible une variété de profils de libération de médicaments que ce soit une libération zéro ou du premier ordre.

20 Cette invention se fonde sur la conclusion que les enrobages essentiellement imperméables du Brevet US 5,004,614 ne sont pas appropriés à la libération contrôlée de tous les agents actifs, en particulier les bases faibles pharmaceutiquement actives ou les sels et les solvates pharmaceutiquement acceptables de ces bases. De tels agents actifs présentent
25 une solubilité prononcée dépendante du pH, c.-à-d. ils sont plus solubles autour d'un pH 2, associé à des régions trouvées dans l'estomac, par comparaison à leur solubilité dans les conditions généralement neutres de l'intestin grêle, autour d'un pH 7.

30 Nous avons trouvé que, pour l'administration d'une base faible pharmaceutiquement active ou d'un sel ou d'un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base, s'il est souhaitable que la libération du composé actif se produise dans plus d'un environnement à pH, il serait bénéfique que l'enrobage soit érodable ou soluble de façon dépendante du pH.

Résumé de l'invention

35 En conséquence, dans son aspect le plus vaste la présente invention fournit une forme galénique orale qui comporte un noyau érodable contenant une base faible pharmaceutiquement active ou un sel ou un solvate

pharmaceutiquement acceptable de cette base, le noyau ayant un enrobage avec une ou plusieurs ouvertures menant au noyau, qui se caractérise par le fait que l'enrobage est érodable sous des conditions prédéterminées du pH.

5 La présente invention fournit en outre une forme galénique orale comportant

(i) un noyau érodable, lequel noyau comprend une base faible pharmaceutiquement active ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base; et

10 (ii) un enrobage érodable autour dudit noyau, lequel enrobage comprend une ou plusieurs ouvertures s'étendant pratiquement complètement à travers ledit enrobage mais non pénétrant ledit noyau et communiquant à partir de l'environnement d'utilisation avec ledit noyau;

qui se caractérise par le fait que la libération de la base faible pharmaceutiquement active ou d'un sel ou d'un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base du noyau érodable a lieu essentiellement à travers ladite ouverture(s) et par l'érosion dudit enrobage érodable sous des conditions prédéterminées de pH.

Pour balayer toute incertitude, le terme "base faible" tel utilisé ci-inclus signifiera toute base dont l'acide conjugué a un pKa de moins que 11.5 conformément à *The Pharmaceutical Handbook*, 19^{ème} édition, 1980. Le terme "base faible pharmaceutiquement acceptable" sera interprété en conséquence. Convenablement, les bases faibles pharmaceutiquement acceptables ou les sels ou les solvates pharmaceutiquement acceptables de ces bases pour usage dans la présente invention présentent une solubilité prononcée dépendante du pH. De préférence, les bases faibles pharmaceutiquement acceptables ou les sels ou les solvates pharmaceutiquement acceptables de ces bases pour usage dans la présente invention sont plus solubles dans la gamme de pH de 1 à 3 par comparaison à leur solubilité dans la gamme de pH de 4.5 à 8. Les bases faibles pharmaceutiquement acceptables ou les sels ou les solvates pharmaceutiquement acceptables de ces bases qui sont préférables pour usage dans la présente invention sont plus solubles dans les conditions acides trouvées dans l'estomac d'un mammifère que dans les conditions proches du neutre des intestins d'un mammifère.

35 Les bases faibles pharmaceutiquement actives appropriées pour usage dans la présente invention comprennent le 1-(3-Chlorophényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-propanone ("bupropion"), le 1,2,3,9-Tétrahydro-9-

méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one ("ondansetron"), la (3S-*trans*)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine ("paroxetine"), le α^1 -[[1,1-Diméthyléthyl)amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol ("salbutamol") et des sels et/ou des solvates pharmaceutiquement acceptables de ces bases.

La Demande de Brevet Européen, Numéro de Publication 0 306 228 A1 se rapporte à certains dérivés de la thiazolidinedione divulgués comme ayant une activité antihyperglycémique et hypolipidémique. Une thiazolidinedione particulière divulguée dans le EP 0 306 228 A1 est la 5-[4-[2-(N-méthyl-N-(2-pyridyl)amino)éthoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ci-après "Composé A"). La Demande de Brevet International, Numéro de Publication WO 94/05659 divulgue certains sels du Composé A y compris le sel de maléate à l'exemple 1 de ce Brevet.

Le Composé A et des sels ou des solvates pharmaceutiquement acceptables de ce composé possèdent des propriétés pharmaceutiques utiles. En particulier, le Composé A ou un sel ou un solvate de ce composé est recommandé comme étant utile pour le traitement et/ou la prophylaxie du diabète sucré, des états associés au diabète sucré et de certaines complications en résultant.

Une base faible pharmaceutiquement active préférée pour usage dans la présente invention est le Composé A ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé. Une base faible pharmaceutiquement active en particulier préférable pour usage dans la présente invention est le sel de maléate du Composé A.

Une base faible pharmaceutiquement active préférée également pour usage dans la présente invention est le valaciclovir ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier. Le Valaciclovir est l'ester L-valine de l'acyclovir et est appelé le 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)méthoxy]éthyl L-valinate. Un sel préféré de ce composé est le sel chlorhydrate, connu comme le chlorhydrate de valaciclovir. Le Valaciclovir et son chlorhydrate sont divulgués dans le Brevet US Numéro 4,957,924 (voir en particulier l'exemple IB), le Brevet Européen Numéro EP 0 308 065 B1 (voir en particulier l'exemple IB), et L.M. Beauchamp *et al*, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 3(3), 157-164 (1992) (voir en particulier la page 162 colonne 1), qui sont tous incorporés ci-inclus par la référence comme étant entièrement divulgués. Une forme cristalline anhydre préférée du chlorhydrate de valaciclovir est divulguée dans la Demande de Brevet International, Numéro



de Publication WO 96/22291 (incorporé ci-inclus par la référence comme étant entièrement divulgué); cette forme cristalline anhydre peut par exemple être définie en ayant essentiellement le modèle de diffraction X sur poudre de l'une ou de plusieurs des figures 1 à 3 du WO 96/22291. Quelques synthèses du valaciclovir et de son chlorhydrate sont données dans le WO 96/22291, par exemple s'y référer aux Exemples 1A/B et 2A/B et aux pages 4-7.

Le Valaciclovir ou un sel de ce dernier peuvent être utilisés dans le traitement et/ou la suppression d'une infection virale chez un mammifère tel un humain, en particulier une infection virale provoquée par les virus du groupe herpès, par exemple les virus de l'herpès zoster et/ou de l'herpès simplex des types 1 ou 2. Les régimes posologiques suivants, où les doses sont calculées comme la base libre du valaciclovir, sont donnés à titre indicatif :

(a) traitement des épisodes d'infection par les virus de l'herpès simplex des types 1 et 2: - dose quotidienne totale d'environ 1 ou 2 g administrée en 500 mg deux fois par jour pendant 5 à 10 jours;

(b) suppression des récurrences des infections par les virus de l'herpès simplex des types 1 et 2 (par exemple l'herpès génital): - dose quotidienne totale d'environ 250 mg à 1 g (par exemple 500 mg deux fois par jour) pendant environ un mois à dix années, selon le patient. Comme divulgué dans le WO 97/25989 (incorporé ci-inclus par référence), le valaciclovir ou un sel de ce dernier peut également être utilisé dans la suppression de l'herpès génital récurrent chez un humain en une dose quotidienne unique d'environ 200 mg à environ 1000 mg (par exemple 250 mg, 500 mg ou 1000 mg) de valaciclovir ou d'un sel de ce dernier (calculé comme la base libre) pendant une période de traitement efficace, par exemple pendant approximativement 2 mois jusqu'à approximativement 10 années.

(c) traitement des infections par le virus varicelle-zona (l'herpès zoster, par exemple le zona): - dose quotidienne totale d'environ 3 g administrée en 1 g trois fois par jour pendant 7 jours;

(d) suppression des infections par cytomégalo virus : - dose quotidienne totale d'environ 8 g administrée en 2 g 4 fois par jour; pour les greffés, cette dose quotidienne est administrée pendant trois à six mois durant la période à risque; et pour les patients atteints du VIH une dose quotidienne est administrée comme indiqué habituellement pour améliorer la qualité de vie, par exemple pendant deux ans ou plus.



Convenablement, la base faible pharmaceutiquement acceptable est choisie du groupe comprenant le 1-(3-Chlorophényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-propanone ("bupropion"), le 1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one ("ondansetron") et la (3*S-trans*)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine ("paroxetine"), le 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)méthoxy]éthyl L-valinate ("valaciclovir"), le Composé A et des sels et/ou des solvates pharmaceutiquement acceptables de ces derniers (ci-après "les Composés Primaires de l'invention"). Convenablement, la base faible pharmaceutiquement acceptable est le 1-(3-Chlorophényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-propanone ("bupropion") ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base. Convenablement, la base faible pharmaceutiquement acceptable est le 1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one ("ondansetron") ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base. Convenablement, la base faible pharmaceutiquement acceptable est la (3*S-trans*)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine ("paroxetine") ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base. Plus convenablement, la base faible pharmaceutiquement acceptable est le 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)méthoxy]éthyl L-valinate ("valaciclovir"). Le plus convenablement, la base faible pharmaceutiquement acceptable est le Composé A ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Brève description des schémas

La Figure 1 est un graphique de la dissolution en fonction du temps de deux formulations d'une forme galénique orale selon cette invention.

Description détaillée des schémas

Des bases faibles pharmaceutiquement actives typiques pour utilisation dans la présente invention sont les Composés Primaires de l'invention, en particulier le Composé A ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé. De tels composés et sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés présentent une solubilité prononcée dépendante du pH, c.-à-d. ils sont plus solubles autour d'un pH 2, associé à des régions trouvées dans l'estomac, par comparaison à leur solubilité dans les conditions généralement neutres de l'intestin grêle, autour d'un pH 7.



Les Composés Primaires de l'invention et les sels et les solvates pharmaceutiquement acceptables de ces composés ont des propriétés pharmaceutiques utiles qui sont bien documentées (par exemple les Pharmacopées Anglaise et Américaine, Remington's Pharmaceutical Sciences 5 (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press)).

La forme galénique orale de cette invention peut également être utilisée pour administrer d'autres bases faibles pharmaceutiquement actives ayant des propriétés de dissolution semblables à celles des Composés Primaires de 10 l'invention, pour traiter les troubles pour lesquels la base faible est connue être indiquée.

La référence ci-dessus à l'enrobage étant érodable inclut la situation où l'enrobage se désintègre partiellement ou complètement, ou se dissout, ou devient poreux, au contact d'un fluide environnant afin de permettre au fluide 15 d'entrer en contact avec le noyau. Convenablement, l'enrobage se désintègre partiellement. Convenablement, l'enrobage se désintègre complètement. Convenablement, l'enrobage se dissout. Convenablement, l'enrobage devient poreux.

De même les références au noyau étant érodable inclut la situation où le 20 noyau se désintègre partiellement ou complètement, ou se dissout, ou devient poreux, au contact d'un fluide environnant afin de permettre au fluide d'entrer en contact avec l'agent actif. Convenablement, le noyau se désintègre partiellement. Convenablement, le noyau se désintègre complètement. Convenablement, le noyau se dissout. Convenablement, le noyau devient 25 poreux.

Tandis que cette invention stipule que l'érosion de l'enrobage est dépendante du pH, le noyau peut libérer la base faible pharmaceutiquement active ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base en s'érodant de manière non dépendante du pH. Cependant pour répondre à une 30 demande spécifique, le noyau peut être une matière qui permet une érosion ou une désintégration dépendante du pH du noyau afin de libérer la base faible pharmaceutiquement active ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base de sa matrice.

Le plus convenablement, bien que la base faible pharmaceutiquement 35 active ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base soit plus soluble dans l'estomac que dans les intestins, le noyau est formulé de



manière à être érodable pratiquement jusqu'au même degré dans les deux conditions.

Afin que l'ouverture(s) dans l'enrobage maintienne son intégrité et le contrôle du taux de libération, il est souhaitable que l'érosion dépendante du pH de l'enrobage ait un seuil défini, c.-à-d. que l'enrobage ne s'érode pratiquement pas sauf dans les intestins. Ainsi, on envisage que l'érosion de l'enrobage ait un seuil défini et prédéterminé de pH auquel il se dissout. De préférence, l'enrobage s'érode à un pH > 4.5. Plus préférablement, l'enrobage s'érode dans la gamme de pH entre 4.5 et 8. Mieux, l'enrobage s'érode dans la gamme de pH entre 5 et 7.

La présente invention trouve un usage particulier dans la situation où l'enrobage s'érode dans les conditions de pH des intestins. En conséquence, la présente invention fournit également une forme galénique orale comportant un noyau érodable qui contient une base faible pharmaceutiquement active ou un sel pharmaceutiquement acceptable de cette base, le noyau ayant un enrobage avec une ou plusieurs ouvertures menant au noyau, qui se caractérise en ce que l'enrobage est érodable sous les conditions du pH régnant dans l'intestin d'un mammifère.

On se rendra compte que l'utilisation d'un enrobage qui s'érode à un pH > 4.5 limitera la quantité de médicament libéré dans les conditions acides associées à l'estomac, puisque la libération à des niveaux bas de pH est limitée essentiellement à la diffusion de l'agent actif à travers l'ouverture(s) dans l'enrobage érodable. Ainsi, la présente invention est indiquée pour aborder le problème du "vidage des doses" dans l'estomac pour les composés qui sont plus solubles dans la gamme de pH entre 1 et 3 que dans la gamme de pH entre 4.5 et 8. Comme la forme galénique quitte un environnement à bas pH et puis rencontre un pH environnant plus élevé, par exemple va de l'estomac dans l'intestin, l'enrobage commencera à se dissoudre et à s'éroder pour exposer le noyau en entier. Pendant l'érosion de l'enrobage, la surface disponible pour libérer le médicament est élargie. La diminution de la solubilité du médicament et par conséquent du taux d'absorption du médicament dans l'intestin peut être compensée par l'élargissement de la surface vu que toutes les faces du noyau du comprimé sont exposées à l'érosion. Le résultat est un profil de libération de médicament plus équilibré dans les deux environnements.

En appliquant les concepts de cette invention, la base faible pharmaceutiquement active ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement

acceptable de cette base peuvent être incorporés dans un comprimé oral conventionnel ou une matrice à libération contrôlée (y compris les deux systèmes capable de gonfler et incapable de gonfler). La matrice est façonnée en noyaux qui sont enrobés d'une matière à érodabilité dépendante du pH, par exemple un enrobage soluble à un pH > 4.5, comme un copolymère de polyméthacrylate. Une ou plusieurs ouvertures peuvent alors être percées à travers les enrobages en utilisant les techniques conventionnelles comme celles divulguées dans le Brevet US 5,004,614.

Selon un autre aspect de la présente invention, un procédé est fourni pour la préparation d'une forme galénique orale selon la présente invention, lequel procédé comporte:

- (a) la préparation d'un noyau érodable de comprimé;
- (b) l'enrobage du noyau d'une matière à érodabilité dépendante du pH; et
- (c) la création d'une ou de plusieurs ouvertures dans l'enrobage, ladite ouverture(s) s'étendant pratiquement complètement à travers ledit enrobage mais non pénétrant ledit noyau et communiquant à partir de l'environnement d'utilisation avec ledit noyau.

Le noyau peut être préparé en comprimant des ingrédients appropriés pour former une masse compacte qui comprend le noyau de la forme galénique (également désigné ci-après comme le "noyau du comprimé"). Ceci peut être préparé en utilisant des excipients conventionnels de comprimé et des méthodes de compression de formulations. Ainsi, le noyau comporte typiquement l'agent ou les agents actifs avec des excipients, qui confèrent des caractéristiques satisfaisantes de traitement et de compression tels les diluants, les liants et les lubrifiants. Des excipients additionnels qui peuvent faire partie du noyau du dispositif incluent des délitants, des essences, des colorants, des agents de modification de la libération et/ou des agents de solubilisation tels des surfactants, des modificateurs du pH et des véhicules de complexation.

Des matières appropriées pour le noyau incluent des résines de polyméthylméthacrylate érodables telles la série des EudragitTM, par exemple EudragitTM L30D, des saccharoses, par exemple le lactose et le maltose, et des esters cellulosiques, par exemple la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et l'hydroxypropylcellulose. Convenablement, le noyau est fondamentalement en hydroxypropylméthylcellulose et en lactose. Plus convenablement, le noyau consiste essentiellement en hydroxypropylméthylcellulose, lactose, dioxyde de silicium colloïdal et stéarate de magnésium.

Typiquement l'agent actif et les excipients sont complètement mélangés avant la compression en un noyau solide. Le noyau du dispositif peut être façonné par des méthodes de granulation humide, des méthodes de granulation sèche ou par compression directe. Le noyau peut être produit selon n'importe
5 quelle forme désirée choisie au préalable telle une forme biconvexe, hémisphérique, presque hémisphérique, ronde, ovale, généralement ellipsoïdale, oblongue, généralement cylindrique ou polyédrique, par exemple une forme prismatique triangulaire. Le terme "presque hémisphérique" est prévu être interprété de la façon décrite dans le Brevet US 5,004,614.
10 Convenablement le noyau est façonné selon une forme biconvexe, par exemple ayant deux surfaces opposées bombées. En outre, le noyau peut être produit en une forme multicouche (par exemple bi- ou tri-couche).

La quantité de base faible pharmaceutiquement active ou d'un sel ou d'un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base présente dans le
15 noyau est une question qui doit être déterminée en fonction de considérations pharmaceutiques typiques, par exemple les dosages connus pour la base faible pharmaceutiquement active ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base, et n'est pas limitée par le procédé de cette invention.

En particulier, quand le composé A ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé est utilisé selon la présente
20 invention, une gamme appropriée de dosage est 2 à 12 mg. Ainsi, des formes galéniques appropriées comprennent 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 mg de Composé A ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

25 Des formes galéniques particulières comprennent 2 à 4 mg de Composé A ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Des formes galéniques particulières comprennent 4 à 8 mg de Composé A ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

30 Des formes galéniques particulières comprennent 8 à 12 mg de Composé A ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Une forme galénique comprend 2 mg de Composé A ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

35 Des formes galéniques préférées comprennent 4 mg de Composé A ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Des formes galéniques préférées comprennent 8 mg de Composé A ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé.



Le noyau peut être enrobé d'une matière érodable appropriée dépendante du pH par toute méthode d'enrobage pharmaceutiquement acceptable. Les exemples incluent les méthodes d'enrobage divulguées dans le brevet US 5,004,614 et le pelliculage, la dragéification, l'enrobage par pulvérisation, l'enrobage par immersion, l'enrobage par compression, l'enrobage électrostatique. Des méthodes typiques consistent à pulvériser l'enrobage sur le noyau du comprimé dans une enrobeuse à cuve tournante ou dans une enrobeuse à lit fluidisé jusqu'à la réalisation de l'épaisseur souhaitée de l'enrobage. Convenablement l'enrobage est prévu ajouter environ 4 à 8 mg/cm² ou 5 à 7 mg/cm² de polymère sec autour de la surface du comprimé, ce qui entraîne typiquement une augmentation en masse (par rapport au noyau) de 3 – 10% ou 5 – 10% en masse. Convenablement, l'enrobage a une épaisseur dans la gamme comprise entre 0.05 et 0.5 mm.

Les matières et leurs mélanges appropriés pour usage comme matière d'enrobage érodable dépendante du pH dans cette invention incluent divers polymères de polyméthacrylate, du phthalate d'acétate de polyvinyle co-traité, du trimellitate d'acétate de cellulose, du phthalate d'acétate de cellulose, de la gomme laque, des polymères de phthalate d'hydroxypropylméthylcellulose et leurs copolymères.

La matière de l'enrobage est convenablement choisie de sorte qu'elle soit insoluble dans l'acide de l'estomac c.-à-d. à un pH 1.5 – 2, et qu'elle soit soluble ou érodable dans l'intestin grêle c.-à-d. autour d'un pH 5.5 ou dans le gros intestin c.-à-d. autour d'un pH 7. Afin de ce faire, typiquement la matière de l'enrobage est érodable à un pH de 4.5 ou plus.

Convenablement, la matière de l'enrobage est choisie parmi:

- Trimellitate d'acétate de cellulose (CAT) se dissolvant à un pH 4.8,
- Phthalate d'acétate de polyvinyle se dissolvant à un pH 5.0,
- Phthalate d'hydroxypropylméthylcellulose 50 se dissolvant à un pH 5.2,
- Phthalate d'hydroxypropylméthylcellulose 55 se dissolvant à un pH 5.4,
- Acryl-ezeTM se dissolvant à un pH 5.5,
- AquatericTM se dissolvant à un pH 5.8,
- Phthalate d'acétate de cellulose se dissolvant à un pH 6.0,
- EudragitTM L30D se dissolvant à un pH 5.5,
- EudragitTM L se dissolvant à un pH 6.0,
- EudragitTM S se dissolvant à un pH 6.8, et
- Gomme laque se dissolvant à un pH 7.2.



Si nécessaire, l'enrobage érodable peut être modifié par l'addition de plastifiants ou d'anti-collants. Des matières appropriées à cette fin comprennent des matières cireuses telles les glycérides, par exemple le monostéarate de glycéryle.

5 Des dimensions typiques d'ouverture(s), si elle est circulaire, à former dans l'enrobage sont dans la gamme de diamètre compris entre 0.5 mm – 8 mm, tel 1, 2, 4 ou 6 mm de diamètre, selon la dimension globale du comprimé et le taux de libération souhaité. L'ouverture(s) peut avoir toute forme géométrique convenable, mais une forme arrondie, par exemple
10 essentiellement circulaire ou elliptique, est généralement préférée. Des formes plus compliquées, comme des caractères de textes ou des graphiques, peuvent également être façonnées, à condition que le taux de libération puisse être rendu uniforme dans les formes galéniques individuelles. Des dimensions
15 typiques d'ouvertures non-circulaires sont équivalentes en surface aux dimensions mentionnées ci-dessus pour les ouvertures circulaires, aussi sont-elles dans la gamme comprise entre environ 0.19 à environ 50.3 mm².

Dans l'objectif de la présente invention, le terme "ouverture" est synonyme de trou, de fente, d'orifice, de passage, de sortie, etc.

20 L'ouverture(s) peut être formée par des méthodes divulguées dans le Brevet US 5,004,614. Typiquement une ouverture(s) peut être formée par perçage, par exemple en utilisant un perceur mécanique ou des rayons laser, ou par des poinçons qui enlèvent la zone coupée. La formation de l'ouverture(s) peut enlever une petite portion du noyau exposé. Il est également possible de former intentionnellement une cavité en dessous de la fente en tant que
25 dispositif de contrôle du taux de libération, la cavité exposant une plus grande surface initiale du noyau qu'une surface plate. Convenablement, l'ouverture(s) s'étend à travers l'enrobage érodable en entier de sorte que le noyau soit immédiatement exposé au fluide environnant quand le dispositif est placé dans l'environnement d'utilisation souhaité.

30 Il est également possible de former l'ouverture(s) *in situ* quand la forme galénique est administrée, en formant un enrobage contenant des agents de formation de pores, c.-à-d. une matière qui se dissoudra dans l'estomac afin de créer des pores dans l'enrobage. En conséquence, l'invention fournit également une forme galénique orale comportant



(i) Un noyau érodable, lequel noyau comprend une base faible pharmaceutiquement active ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base; et

5 (ii) Un enrobage érodable entourant ledit noyau, lequel enrobage comprend un agent de formation de pores qui est érodable dans la gamme de pH entre 1 et 3 afin de former une ou plusieurs ouvertures s'étendant pratiquement complètement à travers ledit enrobage mais non pénétrant ledit noyau et communiquant à partir de l'environnement d'utilisation avec ledit noyau;

10 qui se caractérise par le fait que la libération de la base faible pharmaceutiquement active ou d'un sel ou d'un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base de la forme galénique se produit par ladite ouverture(s) par l'érosion dudit noyau érodable et par l'érosion dudit enrobage érodable dans des conditions prédéterminées de pH.

15 Dans le Brevet US 5,004,614, l'ouverture(s) englobe de préférence environ 10 – 60 % de la surface totale du comprimé c.-à-d. les faces inférieure et supérieure d'un comprimé biconvexe. Dans la présente invention, l'ouverture(s) peut englober 0.25 à 70%, tel 10 – 70%, de la surface totale.

20 Alternativement, il peut être utile de caractériser l'effet de contrôle du taux de l'ouverture(s) par référence à la surface de l'ouverture(s) relativement à la surface entière du comprimé enrobé. En plus, particulièrement au cas où le noyau s'érode par le rainurage des bords de l'ouverture(s), l'effet de contrôle du taux peut être lié à toute la circonférence de l'ouverture(s).

25 Une conclusion inattendue est que deux ouvertures, par exemple une sur chaque surface primaire d'un comprimé biconvexe, libèrent un agent actif du noyau à un taux marginalement supérieur à celui d'une ouverture unique de la même surface globale. Cependant la variabilité du taux de libération des deux ouvertures est inférieure à la variabilité du taux de libération de l'ouverture unique correspondante. Par conséquent, dans le mode de réalisation préféré de l'invention, l'enrobage du noyau est muni de deux, ou plus de deux, fentes menant au noyau. Plus préférablement, l'enrobage érodable entourant le noyau est muni de deux, ou plus de deux, ouvertures s'étendant pratiquement complètement à travers ledit enrobage mais non pénétrant ledit noyau et communiquant à partir de l'environnement d'utilisation avec ledit noyau.

30 Au cas où plus d'une ouverture est aménagée, les ouvertures peuvent être situées sur la même face de la forme galénique orale, ou sur des faces différentes. Convenablement, la forme galénique orale a deux ouvertures, une

sur chaque face opposée. Convenablement, la forme galénique orale est un comprimé ayant deux surfaces primaires opposées, chaque surface ayant une ouverture à travers l'enrobage.

5 Comme protection pour la matière du noyau, pour empêcher la contamination par l'ouverture(s) avant le dosage, il serait souhaitable de munir le noyau ou la forme galénique d'un enrobage de scellage conventionnel après la formation de l'ouverture(s). L'enrobage de scellage peut être un sur-enrobage ou un sous-enrobage à l'enrobage érodable.

10 Par l'ajustement des variables ci-dessus et de la surface du noyau exposé, les taux de libération dans les différentes conditions environnantes peuvent être harmonisés pour obtenir des taux de libération comparables dans différents environnements corporels, et réaliser ainsi un dosage plus régulier à un patient.

15 De préférence les taux de dissolution des formes galéniques orales de cette invention sont réglés, par exemple par un ajustement habituel de l'enrobage érodable et des dimensions de l'ouverture(s), de sorte que le taux de libération soit essentiellement uniforme dans les divers environnements de pH auxquels est confrontée la forme galénique à l'administration. Les taux de dissolution peuvent être évalués par des essais *in vitro* dans des solutions à
20 pHs appropriés. Par exemple, en comparant la dissolution dans l'estomac et l'intestin, des essais peuvent être effectués au début à un pH 1.5 avec un transfert à un pH 6.8 après 2 heures ou 4 heures, temps présumé de séjour dans l'estomac avant la vidange dans les intestins d'un patient théorique à jeun et à satiété respectivement.

25 La présente invention fournit également une méthode pour le traitement et/ou la prophylaxie des troubles chez des mammifères humains et non-humains susceptibles d'être traités par une base faible pharmaceutiquement acceptable, qui comprend l'administration d'une forme galénique orale de cette invention comportant une base faible pharmaceutiquement acceptable ou un
30 sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base à un mammifère humain ou non-humain qui en a besoin.

Dans un mode de réalisation préféré, la présente invention fournit une méthode pour le traitement et/ou la prophylaxie du diabète sucré, des états associés au diabète sucré et de certaines complications en résultant, laquelle
35 méthode comprend l'administration d'une forme galénique orale de cette invention comportant le Composé A ou un sel ou un solvate



pharmaceutiquement acceptable de ce composé, à un mammifère humain ou non-humain qui en a besoin.

Comme utilisé ci-inclus le terme "pharmaceutiquement acceptable" englobe des composés, des compositions et des ingrédients pour usage humain aussi bien que vétérinaire. Par exemple, le terme "sel pharmaceutiquement acceptable" concerne un sel acceptable sur le plan vétérinaire. En particulier, des formes salées pharmaceutiquement acceptables appropriées du Composé A comprennent celles décrites dans le Brevet Européen Numéro 0 306 228 et la Demande de Brevet International Numéro de Publication WO 94/05659.

Des solvates pharmaceutiquement acceptables appropriés comprennent des hydrates.

Aucun effet toxicologique négatif n'est indiqué dans les traitements mentionnés ci-dessus.

Toutes les publications, y compris les brevets et les demandes de brevet, mais sans s'y limiter, citées dans cette spécification sont incorporées ci-inclus par la référence comme si chaque publication individuelle était spécifiquement et individuellement indiquée être incorporée ci-inclus par la référence comme étant entièrement exposée.

Dans les exemples suivants, des noyaux de comprimés ont été formés par des moyens conventionnels en mélangeant ensemble les ingrédients actifs et les excipients et en comprimant pour former le noyau du comprimé. Ces Exemples sont prévus à titre illustratif plutôt que restrictif de la présente invention, et le Composé A est utilisé simplement comme un exemple d'une base faible qui est appropriée pour usage avec la présente invention.

25 Exemple 1

Un noyau a été formé à partir de la formulation suivante :

	%w/w
Composé A (comme le sel de maléate)	7.1
HPMC	30.0
30 Lactose	60.9
Dioxyde de silicium colloïdal	0.5
Stéarate de magnésium	1.5

par compression pour former des comprimés 7 mm concaves normaux de 150 mg.

Les noyaux des comprimés ont été enrobés avec de la résine de polyméthacrylate soluble à un pH 5.5 pour constituer une masse totale de 160 mg.

5 Une ouverture de diamètre 3.0 mm a été percée à travers l'enrobage dans chacune des deux faces primaires des noyaux enrobés afin d'exposer la surface du noyau.

Exemple 2

Un noyau a été formé à partir de la formulation suivante :

	%w/w
10 Composé A (comme le sel de maléate)	7.1
HPMC	20.0
Lactose	70.9
Dioxyde de silicium colloïdal	0.5
Stéarate de magnésium	1.5
15 par compression pour former des comprimés 7 mm concaves normaux de 150 mg.	

Les noyaux des comprimés ont été enrobés avec de la résine de polyméthacrylate soluble à un pH 5.5 pour constituer une masse totale de 160 mg.

20 Une ouverture de diamètre 3.5 mm a été percée à travers l'enrobage dans chacune des deux faces primaires des noyaux enrobés afin d'exposer la surface du noyau.

25 En raison des ouvertures plus grandes et de la teneur plus basse en HPMC, les formes galéniques de l'Exemple 2 ont fait preuve d'une libération plus rapide du Composé A à un pH 1.5 et un pH 6.8.

Essais de Dissolution

30 La Figure 1 montre les taux de dissolution pour les formulations des Exemples 1 et 2 commençant à un pH 1.5 avec un transfert à un pH 6.8 après 4 heures, temps présumé de séjour dans l'estomac plein avant la vidange dans les intestins. Le milieu de cet essai de dissolution est initialement une solution aqueuse de chlorure de sodium et d'acide chlorhydrate, pH 1.5 pour simuler le pH trouvé dans l'environnement de l'estomac. Ce milieu est alors titré à un pH 6.8 par l'addition de dodécyle sulfate de sodium aqueux et d'une solution aqueuse d'acétate de sodium et de tris(hydroxyméthyl)méthylamine après 4



heures pour simuler le pH trouvé dans l'intestin. La Figure 1 montre qu'avec un enrobage érodable, la libération est essentiellement accomplie, c.-à-d. plus de 90% de la libération est achevée, après environ 8 heures pour la formulation de l'Exemple 2, et 12 heures pour la formulation de l'Exemple 1.

5 Pendant cette période, le taux de libération est essentiellement uniforme aux deux pHs, pour les deux formulations.

Un essai dans les mêmes solutions avec un transfert après 2 heures pour simuler la vidange gastrique à jeun, a donné des résultats analogues.

10

15

20

25

30



Revendications

1. Une forme galénique orale comportant,
 - (i) Un noyau érodable, lequel noyau comporte une base faible pharmaceutiquement active ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base; et
 - (ii) Un enrobage érodable autour dudit noyau, lequel enrobage comprend une ou plusieurs ouvertures s'étendant pratiquement complètement à travers ledit enrobage mais non pénétrant ledit noyau et communiquant à partir de l'environnement d'utilisation avec ledit noyau;
- 10 qui se caractérise par le fait que la libération de la base faible pharmaceutiquement active ou du sel ou du solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base de la forme galénique se produit à travers ladite ouverture(s) par l'érosion dudit noyau érodable et par l'érosion dudit enrobage érodable sous des conditions prédéterminées de pH.
- 15 2. Une forme galénique orale selon la revendication 1, où l'enrobage érodable s'érode à un pH > 4.5.
3. Une forme galénique orale selon la revendication 1, où la matière de l'enrobage érodable est choisie parmi les polymères de polyméthacrylate, le phthalate d'acétate de polyvinyle co-traité, le trimellitate d'acétate de cellulose, 20 le phthalate d'acétate de cellulose, la gomme laque, les polymères de phthalate d'hydroxypropylméthylcellulose et leurs copolymères, et des mélanges de ces matières.
4. Une forme galénique orale selon l'une quelconque des revendications précédentes, où l'enrobage érodable a une épaisseur dans la gamme comprise 25 entre 0.05 et 0.5 mm.
5. Une forme galénique orale selon l'une quelconque des revendications précédentes, où les dimensions de l'ouverture(s) sont dans la gamme comprise entre 0.5 mm et 8 mm.
6. Une forme galénique orale selon l'une quelconque des revendications 30 précédentes, où l'enrobage érodable possède deux ouvertures.
7. Une forme galénique orale selon l'une quelconque des revendications précédentes, où le noyau érodable a une forme multicouche.



8. Une forme galénique orale selon l'une quelconque des revendications précédentes, où l'ouverture(s) dans l'enrobage érodable comprend environ 10 à 70 % de la surface totale de la forme galénique.
9. Une forme galénique orale selon l'une quelconque des revendications précédentes, où le noyau est fondamentalement en hydroxypropylméthylcellulose et en lactose.
10. Une forme galénique orale selon l'une quelconque des revendications précédentes, où la base faible pharmaceutiquement acceptable est choisie parmi les Composés Primaires de l'invention ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ces composés.
11. Une forme galénique orale selon la revendication 10, où la base faible pharmaceutiquement acceptable est le 5-[4-[2-(N-méthyl-N-(2-pyridyl)amino)éthoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione ("Composé A") ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé.
12. Un procédé pour la préparation d'une forme galénique orale selon la revendication 1, lequel procédé consiste à:
- préparer un noyau érodable de comprimé;
 - enrober le noyau d'une matière à érodabilité qui dépend du pH; et
 - créer une ou plusieurs ouvertures dans l'enrobage, ladite ouverture(s) s'étendant pratiquement complètement à travers ledit enrobage mais non pénétrant ledit noyau et communiquant à partir de l'environnement d'utilisation avec ledit noyau.
13. Une méthode pour le traitement et/ou la prophylaxie des troubles chez un mammifère humain ou non-humain susceptible d'être traité par une base faible pharmaceutiquement acceptable, qui consiste à administrer une forme galénique orale selon la revendication 1 comprenant une base faible pharmaceutiquement acceptable ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de cette base à un mammifère humain ou non-humain qui en a besoin.

30

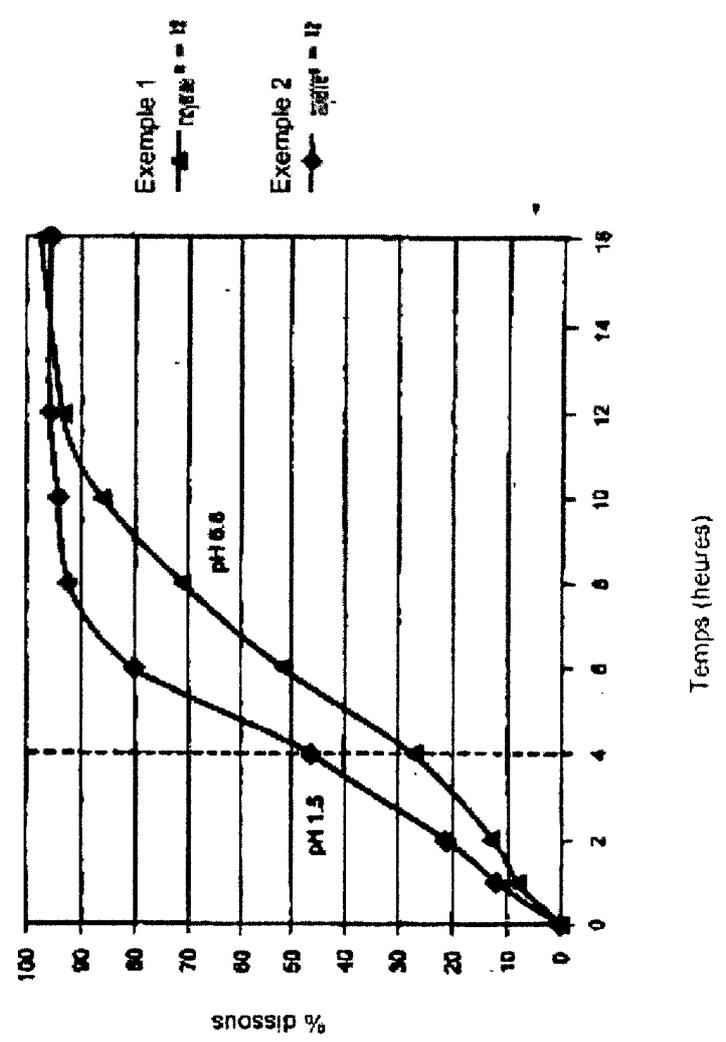
Nombre de lignes : 671

(SIX CENT SOIXANTE ET ONZE LIGNES)
(DIX NEUF PAGES)

GLAXO GROUP LIMITED
P.P. SABA & CO., Casablanca



FIG. 1



Feuille substitut (règle 26)