



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 27785 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/00**

(43) Date de publication :
01.03.2006

(21) N° Dépôt :
28402

(22) Date de Dépôt :
19.07.2005

(30) Données de Priorité :
03.08.2004 FR 0408564

(71) Demandeur(s) :
**PROMINDUS (Actions Promotionnelles dans l'Industrie et le Commerce), 82, RUE
IBN BATOUTA 21000 Casablanca (MA)**

(72) Inventeur(s) :
Abderrahim BENNIS ; Farid BENNIS ; Jean-Jacques SERRANO

(74) Mandataire :
M. MEHDI SALMOUNI-ZERHOUNI

(54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE, DESTINEE A L'ADMINISTRATION PAR
VOIE ORALE DE PRINCIPE (S) ACTIF (S) FORTEMENT GASTRO-LABILE (S) ET SA
PREPARATION**

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale de principes actifs fortement gastro-labiles et leur préparation. De façon caractéristique, lesdites compositions : - liquides, renferment un système capable de les tamponner, notamment en milieu gastrique, à un pH compris entre 4 et 9 ; - solides, renferment un système susceptible d'exercer, lors de leur mise en milieu aqueux, notamment dans l'estomac, un effet tampon entre pH 4 et 9; ledit système étant un tampon phosphate renfermant du phosphate monosodique dihydrogéné et du phosphate disodique monohydrogéné. Lesdites compositions consistent avantageusement en des comprimés effervescents.

Abrégé

- La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale de principes
- 5 actifs fortement gastro-labiles et leur préparation. De façon caractéristique, lesdites compositions :
- liquides, renferment un système capable de les tamponner, notamment en milieu gastrique, à un pH compris entre 4 et 9 ;
 - solides, renferment un système susceptible d'exercer, lors de leur mise
- 10 en milieu aqueux, notamment dans l'estomac, un effet tampon entre pH 4 et 9 ;
- ledit système étant un tampon phosphate renfermant du phosphate monosodique dihydrogéné et du phosphate disodique monohydrogéné.
- 15 Lesdites compositions consistent avantageusement en des comprimés effervescents.

La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale de principes actifs fortement gastro-labiles et leur préparation. Lesdites compositions sont intéressantes en ce qu'en leur sein, lesdits principes actifs fortement
5 gastro-labiles, formulés de façon originale, se révèlent capables, après leur prise par voie orale, de résister à l'acidité gastrique et d'exprimer ensuite leur activité spécifique non altérée. Les formulations en cause ne protègent pas, de façon classique, lesdits principes actifs de l'agressivité du milieu gastrique mais se révèlent capable de neutraliser ladite
10 agressivité.

La présente invention a plus particulièrement été développée dans le domaine des benzimidazoles substituées à activité antisécrétoire mais l'homme du métier concevra aisément, à la lecture de ce qui suit, que son domaine d'application est plus large. La solution originale,
15 explicitée ci-après, pour protéger des effets néfastes du suc gastrique, les principes actifs susceptibles d'être fortement altérés par ledit suc gastrique, n'est pas, comme cela ressortira à l'évidence des propos ci-après, spécifique à la nature desdits principes actifs (une compatibilité chimique est seulement bien évidemment nécessaire).

20 Les benzimidazoles substitués ont introduit un principe totalement nouveau d'inhibition de la sécrétion gastrique acide. Ils inhibent la pompe à protons. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont utilisés en gastro-entérologie dans le traitement de nombreuses pathologies, telles l'ulcère duodéal évolutif, l'ulcère gastrique évolutif,
25 l'oesophagite érosive, le syndrome de Zollinger-Elison ... La posologie usuelle est de 20 à 40 mg par jour, par voie orale.

L'oméprazole (5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole),
le lansoprazole (2-[[[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-2-pyridyl]méthyl] sulfinyl]benzimidazole),
30 le pantoprazole (5-difluorométhoxy)-2-[[[3,4-diméthoxy-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole),
le rabéprazole (2-[[[4-(3-méthoxypropoxy)-3-méthyl-2-pyridinyl]-méthyl] sulfinyl]-1H-benzimidazole), et
35 l'esoméprazole (isomère S de l'oméprazole),

sont ainsi des anti-sécrétoires puissants. Ces principes actifs sont des substances liposolubles, rapidement dégradées en milieu acide. Ils ne peuvent donc être utilisés par voie orale qu'à la condition d'être efficacement protégés des effets néfastes du suc gastrique, très acide (pH \approx 1,5). A cette condition seulement, ils peuvent atteindre les parties hautes de l'intestin.

La formulation de ces principes actifs, sous des formes gastro-résistantes, notamment des granulés ou comprimés gastro-résistants, a été mise en œuvre mais se révèle une opération délicate et coûteuse. Ainsi, l'oméprazole est inclus dans de petits granulés revêtus d'un enrobage gastro-résistant (par microencapsulation) ; lesdits petits granulés étant ensuite répartis dans une gélule.

Selon l'invention, on propose une alternative à ces formes gastro-résistantes, à enrobage gastro-résistant. Selon ladite alternative, plutôt que de protéger le principe actif du milieu agressif, on neutralise ledit milieu agressif (= estomac).

Dans la demande WO-A-00711770, on a proposé une formulation originale pour le phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzène). Ce principe actif, à activité antispasmodique, n'est pas un principe actif fortement gastro-labile ; les systèmes, responsables de l'effet tampon (et avantageusement de l'effervescence) préconisé(s), sont des systèmes tampon à faible capacité. Ce document insiste tout particulièrement sur la potentialisation de l'activité antispasmodique des compositions pharmaceutiques tamponnées décrites.

Dans les demandes de brevet WO 01/51050 et WO 03/061584, on a décrit l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons avec au moins un agent responsable d'un effet tampon. Ledit au moins un agent, de préférence, inclut voire consiste en le bicarbonate de sodium. Les inventeurs de la présente invention ont mis en évidence le fait que ledit bicarbonate de sodium, seul ou en combinaison avec du lactate de calcium et du glycérophosphate de calcium, voire aussi de l'hydroxyde de calcium (voir les exemples de WO 01/51050), n'est guère performant et ont sélectionné un agent de nature différente, assurément plus performant (voir les résultats donnés en fin de la présente description).

Dans un tel contexte, la Demanderesse propose présentement une forme galénique originale pour l'administration, par voie orale, de

principes actifs fortement gastro-labiles, notamment choisis parmi les benzimidazoles substitués. Ladite forme galénique originale peut se décliner selon de nombreuses variantes. Elle peut être *per se* nouvelle (voir, par exemple, les formes galéniques effervescentes décrites plus avant dans le présent texte) ou elle peut consister en une forme galénique classique modifiée (voir, par exemple, les comprimés décrits plus avant dans le présent texte). Quelle que soit sa variante de réalisation (variante originale ou non *per se*), ladite forme galénique est, de façon caractéristique, tamponnée entre pH 4 et 9, avec un tampon phosphate spécifique.

Selon son premier objet, la présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques tamponnées.

Il s'agit de compositions pharmaceutiques, sous forme liquide ou solide, destinées à l'administration par voie orale de principes actifs fortement gastro-labiles. Une telle composition renferme au moins un tel principe actif fortement gastro-labile.

De façon caractéristique, une telle composition, liquide, renferme ainsi un système capable de la tamponner, notamment en milieu gastrique, à un pH compris entre 4 et 9 ; une telle composition, solide, renferme ainsi un système susceptible d'exercer, lors de sa mise en milieu aqueux, notamment dans l'estomac, un effet tampon entre pH 4 et pH 9 ; ledit système étant un tampon phosphate renfermant du phosphate monosodique dihydrogéné et du phosphate disodique monohydrogéné.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention associent, en leur sein :

- au moins un principe actif fortement gastro-labile ; et
- un système tampon performant capable d'exercer pendant une durée significative un effet tampon, dans la zone de pH énoncée ci-dessus, zone de pH délimitée par les valeurs 4 et 9, qui inclut lesdites valeurs 4 et 9.

L'exercice dudit effet tampon dans ladite zone de pH ($4 \leq \text{pH} \leq 9$) est évidemment compatible avec la stabilité du principe actif fortement gastro-labile en cause.

Le système tampon sélectionné convient au vue de la "fragilité" du principe actif en cause et de "l'agressivité" du milieu (milieu gastrique) dans lequel il doit protéger ledit principe actif. Le système tampon

convenant aux fins de l'invention est un système tampon de forte capacité.

Il était nullement acquis, préalablement aux travaux qui ont débouché sur l'invention, qu'un système tampon conviendrait pour
5 diminuer suffisamment l'acidité de l'estomac pendant une durée significative, suffisamment en référence au caractère fortement gastro-labile des principes actifs en cause.

On a notamment, selon l'invention, formulé de l'oméprazole avec le système tampon sélectionné, ledit système tampon diminuant
10 l'acidité gastrique, pendant plus de 3h, de sorte que ledit oméprazole et son activité antisécrétoire soient conservés lors du passage dudit oméprazole dans l'estomac ;

préparé des comprimés effervescents, tamponnés au sens de l'invention, très efficaces.

15 Ceci est montré dans les exemples ci-après.

Avantageusement, les compositions pharmaceutiques de l'invention sont tamponnées (sont susceptibles d'exercer leur effet tampon) à un pH compris entre 5 et 8 ($5 \leq \text{pH} \leq 8$).

Au sein des compositions de l'invention, le principe actif
20 fortement gastro-labile se trouve donc protégé du milieu gastrique non pas par un enrobage gastro-résistant (approche défensive du problème) mais par le système tampon sélectionné (approche offensive dudit problème) capable de neutraliser pendant une durée significative l'agressivité dudit milieu gastrique.

25 Cette analyse de l'invention montre que son domaine d'application ne saurait *a priori* être limité. Tout principe actif fortement gastro-labile est susceptible d'être associé au système tampon sélectionné. Des principes actifs, pour lesquels l'invention a particulièrement été développée, sont, comme indiqué ci-dessus, les benzimidazoles substitués.

30 Les compositions pharmaceutiques de l'invention renferment donc, avantageusement, à titre de principes actifs fortement gastro-labiles, des benzimidazoles substitués, parmi lesquels on trouve préférentiellement l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et l'esoméprazole. L'activité antisécrétoire de ces principes
35 actifs est conservée lors du passage des compositions de l'invention les contenant dans l'estomac.

Pour ce qui concerne le système tampon des compositions pharmaceutiques de l'invention, il est particulièrement performant en termes d'action développée (pH adéquat) et de durée de ladite action (durée significative, plus de 3 heures dans le cas de l'oméprazole).

5 Il renferme généralement :
de 2 à 3 % en masse de phosphate monosodique dihydrogéné, et
de 97 à 98 % en masse de phosphate disodique monohydrogéné.

Il renferme avantageusement :
environ 2,8 % en masse de phosphate monosodique dihydrogéné, et
10 environ 97,2 % en masse de phosphate disodique monohydrogéné.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention (associant de façon originale au moins un principe actif fortement gastro-labile et le système tampon sélectionné) peuvent exister selon deux variantes.

Selon une première variante, plus classique, elles sont
15 formulées sous forme unitaire. Tous leurs ingrédients constitutifs, y
compris le système tampon, sont formulés ensemble. Dans le cadre de
cette première variante, de nombreuses possibilités existent. Les
compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent notamment se
présenter sous des formes liquides (directement tamponnées à un pH
20 adéquat) telles des solutés, des suspensions, des sirops ou sous des
formes solides (qui développent l'effet tampon, lors de leur prise, dans un
liquide, généralement de l'eau, ou suite à leur prise, dans l'estomac) telles
des comprimés, des comprimés dispersibles, des comprimés effervescents,
des gélules, des poudres, des poudres effervescentes, des granulés, des
25 granulés effervescents, des lyophilisats. Ces listes ne sont pas
exhaustives. Le galéniste saura formuler, sous l'une ou l'autre des formes
unitaires listées ci-dessus, le(s) principe(s) actif(s) en cause avec le
système adéquat, responsable de l'effet tampon recherché.

Pour la préparation de formes galéniques solides effervescentes,
30 il conviendra d'ajouter les ingrédients aptes à conférer le caractère
effervescent escompté. Ce type d'ingrédients (deux réactifs susceptibles
de réagir en dégageant du gaz, par exemple du citrate monosodique et du
bicarbonate de sodium) est familier à l'homme du métier. Les formes
effervescentes des compositions pharmaceutiques de l'invention,
35 notamment celles à activité antisécrétoire, sont particulièrement préférées.

Des formes effervescentes de principes actifs fortement gastro-labiles n'avaient pu à ce jour être développées ...

Selon une seconde variante, les compositions pharmaceutiques de l'invention sont des compositions à au moins deux composants
5 séparés, notamment des compositions qui comprennent, séparément :
- un composant renfermant au moins le(s) principe(s) actif(s) fortement gastro-labile(s) ; et
- un autre composant renfermant au moins le système générateur de l'effet tampon désiré.

10 Ces deux composants, séparés, sont à administrer conjointement ou quasi conjointement, de sorte, bien évidemment, que l'effet tampon se développe lors du passage du(des) principe(s) actif(s) dans l'estomac.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention, outre ledit au
15 moins un principe actif fortement gastro-labile et le système tampon associé, voire en sus les ingrédients aptes à les rendre effervescentes, sont bien évidemment susceptibles de renfermer tous les ingrédients intervenant de façon classique en galénique (édulcorant et/ou arôme et/ou lubrifiant ...).

20 La préparation des compositions pharmaceutiques de l'invention - unitaires ou non - , telles que décrites ci-dessus, constitue le second objet de ladite invention. Ladite préparation est une préparation de forme galénique tamponnée ou associée à un tampon. De façon caractéristique, elle comprend la formulation du(des) principe(s) actif(s) fortement
25 gastro-labile(s), sous forme liquide, avec un système capable de tamponner ladite forme liquide, notamment en milieu gastrique, à un pH compris entre 4 et 9 ou, sous forme solide, avec un système susceptible d'exercer, lors de la mise en milieu aqueux de ladite forme solide, notamment dans l'estomac, un effet tampon entre pH 4 et 9 ; ledit
30 système étant un tampon phosphate renfermant du phosphate monosodique dihydrogéné et du phosphate disodique monohydrogéné. Le terme formulation est à prendre au sens classique du terme (en galénique) pour la préparation de compositions unitaires, au sens plus large (formulation = conditionnement) pour la préparation de
35 compositions à composants séparés.

De façon classique, d'autres ingrédients sont susceptibles d'intervenir dans la préparation des compositions pharmaceutiques de l'invention.

5 L'homme du métier a déjà compris que la préparation des compositions pharmaceutiques de l'invention est moins coûteuse que celle des compositions pharmaceutiques de l'art antérieur dans lesquelles le principe actif est conditionné sous des formes gastro-résistantes classiques, avec un enrobage gastro-résistant.

10 Il a également compris que l'invention offre à un système tampon particulier un débouché totalement original en galénique. Ledit système tampon est associé à des principes actifs gastro-labiles pour les rendre gastro-résistants selon le concept original de l'invention, pour neutraliser l'acidité gastrique de l'estomac lors de leur passage dans ledit estomac. Selon son troisième objet, l'invention concerne donc une
15 nouvelle utilisation du système tampon phosphate sélectionné en galénique : l'utilisation dudit système tampon, pour préparer des compositions pharmaceutiques, sous forme liquide ou solide, avec principe(s) actif(s) fortement gastro-labile(s), notamment ceux précisés ci-dessus, gastro-résistantes (sans intervention d'enrobages gastro-résistants).
20

A toutes fins utiles, on se propose de préciser ci-après, à titre purement illustratif, un mode opératoire avantageux de préparation, selon l'invention, de comprimés effervescents d'oméprazole.

25 Tous les constituants intervenant sont pris en les quantités indiquées dans la seconde colonne du tableau I qui suit.

La fabrication d'un comprimé effervescent à 20 mg d'oméprazole comprend tout d'abord la réalisation, par voie humide, d'un grain contenant :

- 30 - le mélange des deux composants, apte à générer l'effervescence (le citrate monosodique et le bicarbonate de sodium),
- les deux éléments du système tampon ($\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}$, $2\text{H}_2\text{O}$ et PO_4HNa_2 , $2\text{H}_2\text{O}$),
- les deux édulcorants (aspartam, saccharine), et
- le docusate de sodium.

35 Ce grain est séché, calibré puis lubrifié en présence :

- d'oméprazole (du principe actif)

- de benzoate de sodium
- de crospovidone, et
- d'arôme de menthe (poudre).

5 Le grain lubrifié est comprimé sur presse rotative à la masse unitaire de 3,5 g. Il est mis en tube immédiatement après compression.

10 Ce procédé de fabrication de comprimés effervescents n'est pas *per se* nouveau. Il est original en ce qu'il est mis en œuvre avec de l'oméprazole, oméprazole tamponné par un tampon phosphate particulier (capable de maintenir un pH gastrique voisin de la neutralité pendant plus de 3 h (voir ci-après)).

Le comprimé obtenu, d'aspect tout à fait classique, génère, dissous dans un verre d'eau, une solution tamponnée à un pH voisin de 7 (voir le Tableau II ci-après).

15 On se propose maintenant d'illustrer l'invention et son grand intérêt en présentant ci-après des résultats comparatifs de tests physiochimiques réalisés *in vitro* et de tests pharmacologiques réalisés *in vivo*.

20 On a préparé, à partir des ingrédients identifiés dans le tableau I ci-après, pris dans les proportions indiquées dans le tableau I ci-après, des comprimés effervescents d'oméprazole tamponné (selon l'invention) et des comprimés effervescents d'oméprazole non tamponné (au sens de l'invention).

Tableau I

| <u>Composants</u> | <u>Oméprazole effervescent tamponné (mg)</u> | <u>Oméprazole effervescent non tamponné (mg)</u> |
|---|--|--|
| Oméprazole | 20 | 20 |
| Citrate monosodique | 748,234 | 1865,732 |
| Bicarbonate de sodium | 2244,666 | 1463,968 |
| PO ₄ H ₂ Na, 2H ₂ O | 9,4 | 0 |
| PO ₄ H Na ₂ , 2H ₂ O | 327,4 | 0 |
| Aspartam | 30 | 30 |
| Saccharine sodique | 5 | 5 |
| Docosate de sodium | 0,3 | 0,3 |
| Crospovidone | 35 | 35 |
| Benzoate de sodium | 70 | 70 |
| Arome menthe | 10 | 10 |
| | 3500 | 3500 |

Tests in vitro

- 5 1) On s'est tout d'abord intéressé à la capacité tampon des comprimés effervescents d'oméprazole non tamponné selon l'invention et à la stabilité dudit oméprazole.
- On a suivi à 37°C :
- 10 le pH d'une solution aqueuse dans laquelle on a dissout un tel comprimé ; ainsi que
- le pH d'une solution aqueuse dans laquelle on a dissout un tel comprimé puis ajouté 100 ml d'une solution d'HCl 0,1 N (pour se placer dans les conditions acides de l'estomac).

Tableau II

| Temps (min) | pH Solution après cessation de l'effervescence | pH Solution après cessation de l'effervescence + 100 ml HCl 0,1 N |
|----------------|--|---|
| 5 | 5,96 | 3,53 |
| 30 | 6,68 | 3,68 |
| 60 | 6,83 | 3,69 |
| 120 | 6,84 | 3,70 |
| 180 | 6,84 | 3,72 |

5 La présence de la combinaison classique de citrate monosodique et de bicarbonate de sodium confère à la solution obtenue par dissolution du comprimé effervescent, après cessation de l'effervescence, un pH voisin de 6 qui se maintient à 6,7-6,8 plus de 3 heures.

10 La simulation du passage de l'oméprazole en solution dans l'estomac montre que le pH de la solution chute à des valeurs inférieures à 4. Dans ces conditions, on a déterminé les quantités d'oméprazole restant dans la solution :

| | (Teneur en oméprazole) |
|--------------------------|------------------------|
| après 5 min de contact | 10,03 mg |
| après 30 min de contact | 1,09 mg |
| après 120 min de contact | 0,46 mg |
| après 180 min de contact | 0,18 mg |

15 On a confirmé que sans système tampon efficace dans le comprimé effervescent, la teneur en oméprazole chute rapidement. La dégradation est presque totale à 30 min.

2) On s'est de la même façon intéressé à la capacité tampon des comprimés effervescents d'oméprazole tamponné (selon l'invention) et à la stabilité dudit oméprazole.

20 On a de la même façon suivi à 37°C le pH :

- d'une solution aqueuse dans laquelle on a dissout un comprimé ;

- d'une solution aqueuse, dans laquelle on a dissout un comprimé puis ajouté 100 ml d'une solution HCl 0,1 N (pour se placer dans les conditions acides de l'estomac).

5

Tableau III

| Temps (min) | pH | pH |
|----------------|---|--|
| | Solution après cessation de l'effervescence | Solution après cessation de l'effervescence + 100 ml HCl 0,1 N |
| 5 | 6,9 | 6,7 |
| 30 | 8,08 | 8,38 |
| 60 | 8,25 | 8,62 |
| 120 | 8,50 | 8,77 |
| 180 | 8,78 | 8,88 |

10 La formule associant l'oméprazole, la combinaison citrate monosodique et bicarbonate de sodium (pour assurer l'effervescence) ainsi que le système tampon précité (tampon phosphate) confère à la solution obtenue par dissolution du comprimé effervescent, après cessation de l'effervescence, un pH voisin de 7 qui se maintient supérieur à 8 plus de 3 heures.

15 La simulation du passage de l'oméprazole en solution dans l'estomac montre que le pH de la solution se maintient voisin de 7 les cinq premières minutes puis remonte à des valeurs voisines de 9 pendant trois heures. Dans ces conditions, qui simulent les conditions à l'intérieur de l'estomac, on a déterminé les teneurs en oméprazole et en impuretés :

| | Oméprazole | Impuretés |
|----------------------|------------|-----------|
| après 1 h de contact | 19,72 mg | 1,33 % |
| après 2 h de contact | 19,16 mg | 1,34 % |
| après 3 h de contact | 20,10 mg | 1,49 % |

20

Les variations observées ne sont pas significatives. L'oméprazole est resté intact. Ledit oméprazole a été soustrait à l'action néfaste de l'acide (gastrique) par le système tampon.

La durée de l'effet tampon est de plus de 3 heures. Cette durée est largement suffisante pour que l'oméprazole, in vivo, reste intact dans l'estomac et atteigne donc, intact, les parties hautes de l'intestin.

5 Tests in vitro

L'activité antisécrétoire des deux types de comprimés effervescents (avec et sans système tampon de l'invention) a été étudiée selon la technique de Shay modifiée par Lambling.

On a également testé : de l'oméprazole principe actif en poudre mis en suspension dans de la carboxyméthylcellulose à 1 %, à la dose de 10 mg/kg,

et de l'oméprazole principe actif en poudre mis en suspension dans de la carboxyméthylcellulose à 1 %, à la dose de 10 ml/kg ; ladite suspension étant tamponnée à un pH de 7,8.

Le test est tout à fait familier à l'homme du métier. Son principe est résumé ci-après. La ligature du pylore chez le rat provoque la rétention d'acide gastrique dans l'estomac.

L'administration par voie orale, avant ladite ligature, d'une substance antisécrétoire diminue, voire bloque la sécrétion gastrique. Les animaux (rats femelles d'un poids moyen de 200 g) sont placés dans des cages à fond grillagé pour éviter la coprophagie. Ils sont privés de nourriture solide depuis 48 heures avec boisson (eau salée à 0,8 %, glucosée à 15 %) à volonté.

Les animaux sont répartis en cinq lots de dix.

Lot 1 : animaux témoins recevant 10 ml/kg d'eau gommeuse à 1 % ;

Lot 2 : animaux recevant 10 mg/kg d'oméprazole contenu dans un comprimé effervescent non tamponné, sous un volume de 10 ml/kg d'eau distillée ;

Lot 3 : animaux recevant 10 mg/kg d'oméprazole contenu dans un comprimé effervescent tamponné, sous un volume de 10 ml/kg d'eau distillée ;

Lot 4 : animaux recevant 10 mg/kg d'oméprazole principe actif en poudre mis en suspension dans de l'eau gommeuse à 1 %, sous un volume de 10 ml/kg ;

Lot 5 : animaux recevant 10 mg/kg d'oméprazole principe actif en poudre mis en suspension dans de l'eau gommeuse à 1 %, sous un

volume de 10 mg/kg, ladite suspension étant tamponnée à un pH de 7,8.

5 Les résultats sont exprimés dans le tableau IV ci-après en pourcentage de diminution de la sécrétion gastrique par rapport aux témoins (Lot 1).

Tableau IV

| Lot | Pourcentage d'inhibition de la sécrétion gastrique |
|-------|--|
| Lot 2 | 23* |
| Lot 3 | 60*** |
| Lot 4 | 15 |
| Lot 5 | 50** |

10

*p = 0,05

**p = 0,01

***p = 0,001

15 L'analyse des résultats montre :

- les comprimés effervescents d'oméprazole non tamponné présentent une faible activité, à peine significative ; p = 0,05 ;
- les comprimés effervescents d'oméprazole tamponné présentent une très bonne activité inhibitrice de la sécrétion gastrique : p = 0,001 ;
- 20 - la poudre oméprazole principe actif présente une très faible activité, non significative ;
- la poudre oméprazole principe actif tamponnée présente une bonne activité inhibitrice de la sécrétion gastrique : p = 0,01 (significative au seuil de 0,01).

25 Ces résultats montrent que le système tampon phosphate utilisé a permis de conserver l'activité antisécrétoire de l'oméprazole, ce qui est tout à fait compatible avec les résultats obtenus in vitro.

30 Les résultats, tant in vitro que in vivo, démontrent l'efficacité du système tampon de l'invention pour préserver l'activité du principe actif :

- in vitro, en présence d'acide, les préparations non tamponnées voient leur pH descendre à des valeurs inférieures à 4. Dans ces conditions, l'oméprazole est détérioré en quasi totalité. Les préparations tamponnées maintiennent, pendant plus de 3 heures, leur pH à des valeurs supérieures à 8 et l'oméprazole demeure, dans ces conditions, intact ;
 - in vivo, les préparations non tamponnées ne présentent pratiquement pas d'activité alors que l'oméprazole, tamponné à un pH de 7,8, présente une bonne activité, qu'il s'agisse de la poudre ou du comprimé effervescent tamponné.
- 10 A la considération de ces résultats, on ne manque pas de saisir tout l'intérêt de la présente invention (tout l'intérêt du système tampon de la présente invention).

Revendications

1. Composition pharmaceutique, sous forme liquide ou solide, destinée à l'administration par voie orale et renfermant au moins un principe actif fortement gastro-labile, caractérisée en ce que, liquide, elle renferme un système capable de la tamponner, notamment en milieu gastrique, à un pH compris entre 4 et 9 ou en ce que, solide, elle renferme un système susceptible d'exercer, lors de sa mise en milieu aqueux, notamment dans l'estomac, un effet tampon entre pH 4 et 9 ; ledit système étant un tampon phosphate renfermant du phosphate monosodique dihydrogéné et du phosphate disodique monohydrogéné.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit pH tampon est compris entre 5 et 8.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit système tampon est un tampon phosphate renfermant : de 2 à 3 % en masse de phosphate monosodique dihydrogéné, et de 97 à 98 % en masse de phosphate disodique monohydrogéné, renfermant avantageusement : environ 2,8 % en masse de phosphate monosodique dihydrogéné, et environ 97,2 % en masse de phosphate disodique monohydrogéné.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce en ce que ledit au moins un principe actif fortement gastro-labile est un benzimidazole substitué, notamment choisi parmi l'oméprazole, le lansoprazole, le pantaprazole, le rabéprazole et l'esoméprazole.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'elle est formulée sous forme unitaire.
6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle se présente, liquide, sous la forme d'un soluté, d'une suspension ou d'un sirop ou, solide, sous la forme de comprimés, de comprimés dispersibles, de comprimés effervescents, de gélules, d'une poudre, d'une poudre effervescente, de granulés, de granulés effervescents ou d'un lyophilisat.
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme

de préparations galéniques solides effervescentes, notamment de comprimés effervescents.

5 8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ledit système responsable de l'effet tampon est formulé séparément dudit au moins un principe actif fortement gastro-labile.

10 9. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend la formulation dudit au moins un principe actif fortement gastro-labile, sous forme liquide, avec un système capable de tamponner ladite forme liquide, notamment en milieu gastrique, à un pH compris entre 4 et 9 ou sous forme solide, avec un système susceptible d'exercer, lors de la mise en milieu aqueux de ladite forme solide, notamment dans l'estomac, un effet tampon entre pH 4 et pH 9 ; ledit système étant un
15 tampon phosphate renfermant du phosphate monosodique dihydrogéné et du phosphate disodique monohydrogéné.

20 10. Utilisation d'un système tampon phosphate renfermant du phosphate monosodique dihydrogéné et du phosphate disodique monohydrogéné, pour la préparation d'une composition pharmaceutique, liquide ou solide, renfermant au moins un principe actif fortement gastro-labile, notamment choisi parmi ceux selon la revendication 4, gastro-résistante.