



## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 27904 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/00**

(43) Date de publication :  
**02.05.2006**

---

(21) N° Dépôt :  
**28709**

(22) Date de Dépôt :  
**06.01.2006**

(30) Données de Priorité :  
**11.07.2003 US 60/486,600 ; 05.05.2004 US 60/568,204**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2004/007309 05.07.2004**

(71) Demandeur(s) :  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG., GRENZACHERSTRASSE 124 CH-4070 BALE (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**ALBANO, ANTONIO, A. ; INFELD, MARTIN, HOWARD ; SHAH, NAVNIT-HARGOVINDAS ; ZHANG, LIN ; PHUAPRADIT, WANTANEE**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

(54) Titre : **FORME DOSIFIEE ORALE DE MESYLATE DE SAQUINAVIR**

(57) Abrégé : L'invention concerne une forme dosifiée pharmaceutique orale formant une unité solide de mésylate de saquinavir comprenant du mésylate de saquinavir microlysé, dans une quantité comprise entre 250 mg et 800 mg, calculée en tant que base libre, et un liant pharmaceutiquement acceptable, un désintégrant, un vecteur soluble dans l'eau. L'invention concerne une forme dosifiée formant une unité solide de mésylate de saquinavir comprenant entre 60 % et 80 % de mésylate de saquinavir microlysé, à base de sel de mésylate, de 4 à 8 % d'un liant soluble dans l'eau, un désintégrant et un vecteur, chaque pourcentage est calculé par rapport au poids de noyau.

## RESUME

L'invention concerne une forme dosifiée pharmaceutique orale formant une unité solide de mésylate de saquinavir comprenant du mésylate de saquinavir microlysé, dans une quantité comprise entre 250 mg et 800 mg, calculée en tant que base libre, et un liant pharmaceutiquement acceptable, un désintégrant, un vecteur soluble dans l'eau. L'invention concerne une forme dosifiée formant une unité solide de mésylate de saquinavir comprenant entre 60 % et 80 % de mésylate de saquinavir microlysé, à base de sel de mésylate, de 4 à 8 % d'un liant soluble dans l'eau, un désintégrant et un vecteur, chaque pourcentage est calculé par rapport au poids de noyau.




Le mésylate de saquinavir est l'un des nombreux inhibiteurs de protéase utilisés pour limiter la répllication virale et améliorer la fonction immunitaire chez les sujets infectés par le VIH. Le mésylate de saquinavir est commercialisé sous forme de gélules dosées à 200 mg (calculé en saquinavir base libre). Il est vendu sous le nom d'INVIRASE<sup>®</sup> par Hoffmann-La Roche, Inc., et il est indiqué pour usage en association avec un antirétroviral de la famille des analogues des nucléosides pour le traitement de l'infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine) avancée chez des patients sélectionnés.

Le mésylate de saquinavir est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, très fine, d'un poids moléculaire de 766,96. Le poids moléculaire de la base libre est de 670,86. Le produit est hautement hydrophobe. INVIRASE<sup>®</sup> (mésylate de saquinavir) gélules à 200 mg a une faible biodisponibilité orale, sans doute en raison de son absorption incomplète et d'un effet de premier passage important [Physician's Desk Reference, 57<sup>ème</sup> Ed. (2003)]. Le mésylate de saquinavir a une très faible solubilité aqueuse (2,2 mg/ml dans l'eau, 0,08 mg/ml dans

un simili-liquide gastrique et pratiquement insoluble dans un simili-liquide intestinal à 25°C). En outre, le produit présente des caractéristiques de solubilité dépendante du pH, avec une solubilité limitée dans le  
5 simili-liquide gastrique et une quasi-insolubilité dans le simili-liquide intestinal. La biodisponibilité était proche de 4 % (CV 73%, limites : 1-9%) chez 8 volontaires sains qui avaient reçu une dose unique de 600 mg (3 gélules à 200 mg) de saquinavir après un petit  
10 déjeuner riche en matières grasses. L'AUC à 24 heures et la Cmax du saquinavir (n=6) après administration d'un repas très calorique étaient en moyenne deux fois plus élevées qu'après un repas peu calorique. Il est établi que l'effet de la nourriture dure jusqu'à 2 heures. Pour  
15 tenter de minimiser la variabilité inter-individuelle et l'effet de la nourriture sur le mésylate de saquinavir chez l'homme, il serait souhaitable de disposer d'une forme orale solide de mésylate de saquinavir ayant un profil de dissolution uniforme et rapide.

20 La réduction de la granulométrie est un moyen par lequel minimiser la variabilité inter-individuelle et d'améliorer la biodisponibilité. La micronisation est une approche utilisée pour réduire la granulométrie. Au cours de la micronisation, le mésylate de saquinavir a  
25 toutefois tendance à s'agglomérer, réduisant ainsi la surface de ses particules primaires en contact avec le milieu de dissolution. Le mésylate de saquinavir micronisé présente un faible taux de dissolution.

Pour les patients adultes, la dose conseillée  
30 d'INVIRASE® en association avec un analogue de nucléoside est de 3 gélules à 200 mg, trois fois par jour, 2 à 4 heures après un repas. Etant donné ce régime



d'administration, l'observance des patients est un vrai problème. Le succès du traitement pourrait être amélioré en encourageant une meilleure adhérence, comme par exemple en réduisant le nombre d'unités posologiques à  
5 prendre chaque jour. Une forme unitaire contenant une plus grande quantité de saquinavir serait ainsi utile. Le problème de l'agglomération du produit s'aggrave, toutefois, en augmentant la charge en produit du mésylate de saquinavir micronisé.

10 La présente invention propose une forme pharmaceutique solide unitaire orale de mésylate de saquinavir comprenant d'environ 60% à environ 80% de mésylate de saquinavir micronisé en se basant sur le sel  
15 mésylate, d'environ 4% à environ 8% d'un liant hydrosoluble pharmaceutiquement acceptable, d'un délitant pharmaceutiquement acceptable et d'un vecteur pharmaceutiquement acceptable, dans laquelle chaque pourcentage se rapporte au poids du noyau de la forme pharmaceutique. (La proportion d'environ 60% à environ  
20 80% de mésylate de saquinavir micronisé correspond à une quantité d'environ 200 mg à environ 800 mg de mésylate de saquinavir, calculée en saquinavir base libre).

Dans un mode de réalisation préféré, le mésylate de saquinavir représente d'environ 70% à environ 75% du  
25 poids du noyau de la forme pharmaceutique solide unitaire orale.

L'invention propose une forme pharmaceutique solide unitaire orale de mésylate de saquinavir comprenant du  
30 mésylate de saquinavir micronisé en une quantité d'environ 250 mg à environ 800 mg calculée en base libre, un liant pharmaceutiquement acceptable, un délitant



pharmaceutiquement acceptable et un vecteur hydrosoluble pharmaceutiquement acceptable.

DESCRIPTION SUCCINCTE DES DESSINS :

La figure 1 présente les courbes de dissolution de la formulation de l'invention sous forme de comprimé, l'exemple 1 (500 mg sous forme de base libre) indiquant une reproductibilité de lot à lot.

La figure 2 présente les courbes de dissolution de la formulation commerciale actuelle sous forme de gélule, l'exemple 2 (200 mg sous forme de base libre) indiquant une reproductibilité de lot à lot.

La figure 3 présente les courbes de dissolution de la formulation de l'invention sous forme de comprimé (Exemple 1) comparée à la formulation commerciale actuelle sous forme de gélule (Exemple 2), à une dose de 1000 mg de saquinavir sous forme base libre.

La figure 4 présente les courbes de dissolution de la formulation de l'invention sous forme de gélule (Exemple 3) comparée à la formulation commerciale actuelle sous forme de gélule (Exemple 2), à une dose de 1000 mg de saquinavir sous forme base libre.

La figure 5 présente les courbes de dissolution de la formulation de l'invention sous forme de comprimé, l'exemple 1 (500 mg sous forme de saquinavir base libre) indiquant une dissolution rapide et hautement reproductible, indépendamment de la force de compression appliquée.

La figure 6 présente les courbes de dissolution de la formulation de l'invention sous forme de comprimé (Exemple 1) comparée à une formulation comprimé classique (Exemple 4), à une dose de 1000 mg de saquinavir sous forme base libre.



La figure 7 présente les courbes de dissolution de la formulation de l'invention sous forme de comprimé, l'exemple 1 (500 mg sous forme base libre) indiquant une dissolution rapide et hautement reproductible, indépendamment du critère de granulation.

La forme pharmaceutique de mésylate de saquinavir micronisé en conformité avec l'invention procure une dissolution rapide et hautement reproductible. La forme pharmaceutique de mésylate de saquinavir de l'invention peut être utilisée pour traiter les sujets infectés par le VIH. La co-administration avec un autre agent antirétroviral, par exemple le ritonavir, est envisagée.

L'invention propose une forme pharmaceutique solide unitaire orale de mésylate de saquinavir comprenant du mésylate de saquinavir en une quantité d'environ 200 mg à environ 800 mg, de préférence de 200 à 700 mg, plus préférentiellement de 250 à 700 mg, encore plus préférentiellement de 500 mg, calculée en saquinavir base libre.

La forme pharmaceutique solide unitaire orale de mésylate de saquinavir comprend en outre un vecteur pharmaceutiquement acceptable, qui est de préférence hydrosoluble et qui est présent dans une proportion environ 3% à environ 10%, de préférence d'environ 4% à 6% en poids du noyau. Le vecteur hydrosoluble a commodément une granulométrie d'environ 30  $\mu\text{m}$  à 200  $\mu\text{m}$ . Un vecteur hydrosoluble préféré est le monohydrate de lactose ayant une granulométrie d'environ 100  $\mu\text{m}$  à 150  $\mu\text{m}$ .

Un liant hydrosoluble pharmaceutiquement acceptable est présent dans une proportion d'environ 4% à 8%, de préférence d'environ 4% à 6% en poids du noyau. Un liant hydrosoluble préféré est une polyvinylpyrrolidone.



Conviennent bien les polyvinylpyrrolidones qui sont vendues sous le nom commercial de Povidone, comme la Povidone K30.


Un délitant pharmaceutiquement acceptable est  
5 présent dans une proportion d'environ 3% à 10%, de préférence d'environ 4% à 8% en poids du noyau. Les délitants pharmaceutiquement acceptables préférés sont choisis entre la croscarmellose sodique et la croppovidone.

10 Un granulé est préparé avec le mésylate de saquinavir, le vecteur, le liant et au moins une partie du délitant. Ce granulé consiste en des agglomérats de granulométrie diverse de mésylate de saquinavir, de vecteur, de liant et de délitant, et la poudre qui en  
15 résulte est fluide, avec des propriétés de compaction et de mouillage avantageuses. Quand l'unité d'administration est un comprimé, le comprimé est préparé en partie à partir de ces agglomérats. Quand le comprimé est exposé aux liquides gastro-intestinaux, il se désintègre et  
20 libère le mésylate de saquinavir micronisé, pour une dissolution rapide.

Après avoir préparé le granulé, il est possible d'ajouter de la cellulose micro-cristalline (CMC) comme  
25 composant extra-granulaire pour renforcer la résistance mécanique des comprimés produits. La CMC est commodément présente dans une proportion d'environ 5% à 20%, de préférence d'environ 5% à 15%, en poids du noyau.

Un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium peut être ajouté comme composant extra-granulaire, dans une  
30 proportion d'environ 0,5% à 1,2% en poids du noyau.

L'invention procure également un procédé pour préparer une forme pharmaceutique solide unitaire orale





de mésylate de saquinavir. Le procédé implique une micro-granulation du produit avec un délitant et un liant hydrophile et un vecteur. La forme pharmaceutique ainsi produite conserve le mésylate de saquinavir sous forme  
5 cristalline.

La formulation de l'invention, que ce soit sous forme de comprimé ou de gélule, présente un profil de dissolution relativement plus rapide et bien plus reproductible que le profil de la formulation de gélule commerciale actuelle. Par ailleurs, la forme orale divulguée ici procure une dissolution rapide et hautement reproductible, indépendamment de la force de compression et du critère de granulation. La forme pharmaceutique de l'invention a avantageusement un poids d'environ 400 mg à  
10 environ 1,5 g.  
15

La forme pharmaceutique solide unitaire orale de l'invention contient un noyau et une partie contenant le noyau. Le noyau comprend le mésylate de saquinavir, le liant, le délitant et le vecteur, en conformité avec l'invention. Le noyau inclut éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, par exemple du lactose monohydrate. Le noyau est, de préférence, composé d'un mélange d'un granulé et d'excipients ajoutés au granulé ("extra-granulé"). La  
20 partie contenant le noyau peut être, par exemple, un pelliculage de comprimé ou un enrobage de gélule ou de Caplet.  
25

Le mésylate de saquinavir utilisé dans l'invention est micronisé en particules de petite taille. Le mésylate de saquinavir micronisé est typiquement du mésylate de saquinavir ayant une granulométrie d'environ 1  $\mu\text{m}$  à environ 20  $\mu\text{m}$ . Dans la préparation de la forme  
30



pharmaceutique solide unitaire orale, le mésylate de saquinavir micronisé calculé sur la base du sel (mésylate) est utilisé en une quantité telle qu'il représente environ 60% à environ 80% du poids du noyau.

5 Cela correspond à une quantité de mésylate de saquinavir micronisé, calculée en saquinavir base libre, d'environ 200 mg à environ 800 mg.

Les excipients pharmaceutiquement acceptables qui peuvent être éventuellement utilisés dans l'invention  
10 incluent des types d'excipients autres que ceux évoqués. Ainsi, les pourcentages de liant et de délitant dans le noyau, par exemple, restent tels qu'indiqués. Les excipients pharmaceutiquement acceptables qui peuvent être éventuellement utilisés sont la cellulose  
15 microcristalline et des lubrifiants.

Les lubrifiants incluent, par exemple, le stéarate de magnésium et le talc. Le stéarate de magnésium est préféré. Un lubrifiant peut être utilisé comme ingrédient extra-granulaire du noyau. Un lubrifiant est présent de  
20 préférence dans une proportion de 0,5% à 1,2% en poids du noyau.

L'excipient ajouté au granulé broyé et séché peut être sélectionné dans le groupe des lubrifiants, délitants et diluants. L'excipient pharmaceutique peut  
25 être, par exemple, la cellulose microcristalline, l'amidon de maïs, le stéarate de magnésium, etc. Pour préparer les comprimés, la forme pharmaceutique solide peut être transformée en une forme pharmaceutique solide unitaire orale par granulation, broyage, mélange,  
30 lubrification, compression (formation de comprimés) et, typiquement, pelliculage aqueux.



La forme pharmaceutique de l'invention est préparée en micro-granulant du mésylate de saquinavir micronisé avec le délitant et le liant et le vecteur hydrophiles, puis en broyant le tout. De préférence, le granulé est  
5 mélangé avec le lubrifiant, formé en comprimés et ceux-ci sont pelliculés en milieux aqueux. Pendant le procédé de micro-granulation, le mésylate de saquinavir micronisé est désaggloméré et humidifié par le vecteur et le liant hydrophiles, maximisant ainsi la surface de ses  
10 particules primaire en contact avec le milieu de dissolution.

L'invention propose un procédé pour préparer une forme pharmaceutique solide unitaire orale de mésylate de saquinavir micronisé, comprenant la nébulisation d'une  
15 solution de liant hydrosoluble sur un mélange d'environ 200 mg à environ 800 mg de mésylate de saquinavir micronisé, calculé en base libre, d'un délitant pharmaceutiquement acceptable et d'un vecteur hydrosoluble pharmaceutiquement acceptable, pour obtenir  
20 un granulé uniforme de l'invention. De préférence, le vecteur est le lactose monohydrate et le délitant est la croscarmellose sodique.

De préférence, une partie du délitant est incluse dans le granulé et la partie restante du délitant est  
25 ajoutée en tant que composant extra-granulaire, et mélangée. Le rapport du délitant dans le granulé au délitant dans la partie extra-granulaire est d'environ 3/1 à environ 1/1. De préférence, le rapport est d'environ 2,5/1 à environ 1,5/1. Plus préférablement, le  
30 rapport est d'environ 2/1.

De préférence, la cellulose microcristalline est ajoutée en tant que composant extra-granulaire et



mélangée avec le granulé pour renforcer la résistance mécanique des comprimés résultants. La cellulose microcristalline est présente dans une proportion d'environ 5% à environ 20% en poids du comprimé, de  
5 préférence d'environ 5% à environ 15%.

De préférence, un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium est ajouté de l'extérieur au granulé pour lubrifier correctement le poinçon pendant la compression. Le lubrifiant est présent dans une proportion d'environ  
10 0,5% à environ 1,2% en poids du comprimé.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les comprimés sont préparés comme suit :

a) Mélanger le mésylate de saquinavir micronisé en une quantité d'environ 200 mg à environ 800 mg (calculé  
15 en base libre) par dose unitaire avec un vecteur et un délitant hydrophiles dans un granulateur à haute force de cisaillement.

b) Nébuliser ou ajouter lentement une solution aqueuse de liant au mélange poudreux de l'étape (a) tout  
20 en mélangeant pour obtenir la granulation optimale.

c) Désagglomérer le granulé humide de l'étape (b) en un granulé uniforme.

d) Sécher le granulé humide de l'étape (c) dans un four à air forcé réglé à 40-50°C ou dans une sécheuse à  
25 lit fluidisé avec une température d'admission d'air de 50-60°, jusqu'à ce que la teneur en humidité du granulé soit comprise entre 1,5% et 2%.

e) Broyer le granulé séché de l'étape (d).

f) Mélanger le granulé broyé de l'étape (e) avec  
30 d'autres diluants appropriés pour comprimés, comme la cellulose microcristalline, et le délitant.



g) Lubrifier le mélange de l'étape (f) avec un lubrifiant approprié, tel que le stéarate de magnésium.

h) Compresser le mélange final de l'étape (g) dans une presse.

5 i) Procéder au pelliculage aqueux du comprimé de l'étape (h).

#### EXEMPLES

10 Dans les exemples suivants, le critère de granulation optimal a été déterminé par examen visuel comme étant le point auquel le granulé ne montrait plus de changement détectable de sa granulométrie.


#### EXEMPLE 1

TABLEAU 1 : COMPRIME DOSE A 500 MG DE MESYLATE DE SAQUINAVIR (FORMULATION DE L'INVENTION)

Ingrédients	mg/comprimé
Mésylate de saquinavir micronisé	571,50*
Lactose (monohydrate)	38,50
Croscarmellose sodique	45,00
Povidone K30	40,00
cellulose microcristalline (Avicel PH101)	95,00
Stéarate de magnésium	10,00
POIDS DU NOYAU	800,00
Hydroxypropyl méthylcellulose 2910 (6 cps)	7,01
Dioxyde de titane	4,32
Talc	4,32
Oxyde de fer jaune	0,57
Oxyde de fer rouge	0,08
Ethylcellulose en dispersion (solides)	2,32
Triacétine	1,38
POIDS TOTAL	820,00

15

\*Equivalent à 500 mg en base libre.



I. PREPARATION DES NOYAUX

A. Le mésylate de saquinavir micronisé, le lactose monohydrate et une partie de la croscarmellose sodique (environ 66,7% de la quantité totale de croscarmellose sodique) sont mélangés dans un granulateur à haute force de cisaillement pendant 5 minutes, en utilisant l'impulseur à basse vitesse et l'agitateur à basse vitesse.

B. Préparation de la solution de Povidone K30 à 20% p/p : Dans un récipient en acier inoxydable, la povidone K30 est ajoutée à de l'eau purifiée (160 mg/comprimé) et mélangée dans un mélangeur à propulseur. Le mélange est poursuivi jusqu'à la dissolution complète de la Povidone K30.

C. (1) Le mélange poudreux de l'étape A est granulé en nébulisant la solution à 20% p/p de Povidone K30 de l'étape B sur le mélange poudreux dans le granulateur à haute force de cisaillement et en mélangeant continuellement avec l'impulseur à basse vitesse et l'agitateur à basse vitesse pendant 8 à 10 minutes.

C. (2) Une quantité supplémentaire d'eau purifiée (environ 180 mg/comprimé) est nébulisée sur le mélange poudreux de l'étape C(1) qui est continuellement mélangé avec l'impulseur à basse vitesse et l'agitateur à basse vitesse pendant 8 à 10 minutes. Un pétrissage supplémentaire du granulé est effectué pour obtenir un granulé optimal. Le granulé humide est déchargé de l'impulseur à basse vitesse et l'agitateur à basse vitesse dans un récipient à parois recouvertes de polyéthylène.

D. Le granulé humide est désaggloméré en le passant sur un Co-mil muni d'un écran à ouverture ronde de 19,05 mm (n°750Q) à 1350 tr/min ou sur un tamis rotatif Frewitt muni d'un écran à ouverture ronde de 10  
5 mm à 1000-2000 tr/min.

E. Le granulé humide désaggloméré de l'étape D est séché dans une sécheuse à lit fluidisé avec température d'admission d'air réglée à  $65^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ , jusqu'à ce que la teneur en humidité du granulé, déterminée par un test de  
10 perte à la dessiccation dans un analyseur d'humidité Omnimark réglé à  $90^{\circ}\text{C}$ , soit inférieure à 1,8%.

F. Le granulé séché de l'étape E est broyé dans un Co-mil muni d'un écran grillagé à ouverture ronde de 1,27 mm (n° 050G) à 4500 tr/min ou dans un moulin à marteaux  
15 Frewitt muni d'un écran à ouverture ronde de 2,0 mm avec les couteaux vers l'avant à 3170 tr/min.

\* G. Le granulé broyé de l'étape F, l'Avicel PH 101 et le reste de la croscarmellose sodique (environ 33,3% de la quantité totale de croscarmellose sodique) sont  
20 mélangés dans un mélangeur PK ou équivalent pendant 10 minutes.

H. Environ 50% du granulé de l'étape G est retiré.

I. Le stéarate de magnésium (tamisé sur un écran en acier inoxydable n°30 mesh) est ajouté au mélange PK  
25 de l'étape H. Le granulé prélevé à l'étape H est remis dans le mélangeur PK et le tout est mélangé pendant 5 minutes.

J. Le granulé de l'étape I est compressé selon les spécifications suivantes :

30 Taille du poinçon : Concave standard, de forme ovale, 8,74 x 18,75 mm

Poids du comprimé : 800 mg (760 - 840 mg)

Dureté du comprimé : 30 USC (25 - 35 USC) ou 210 N  
(175 - 245 N)

## II. APPLICATION DU PELLICULAGE

### A. PREPARATION DE LA SUSPENSION D'ENROBAGE

5 Dans un récipient en acier inoxydable, la triacétine et l'Aquacoat ECD-30 sont dispersés dans de l'eau purifiée avec un mélangeur à propulsion et mélangés pendant 45 minutes.

Un mélange poudreux d'hydroxypropylméthylcellulose  
10 2910 (6 cps), de talc, de dioxyde de titane, d'oxyde de fer jaune et d'oxyde de fer rouge est ajouté à la dispersion, qui est délicatement mélangée pour éviter de piéger l'air. Le mélange est poursuivi pendant 60 minutes de plus ou jusqu'à ce qu'une suspension uniforme soit  
15 obtenue.

### B. APPLICATION DU PELLICULAGE

Les noyaux de l'étape J de la Section I (PREPARATION  
DES NOYAUX) sont placés dans un récipient perforé. La  
température d'admission est lentement augmentée à 60°C ±  
20 10°C pour réchauffer les noyaux, avec ressauts intermittents, jusqu'à ce que la température de sortie atteigne 40°C ± 5°C.

Une fois la température d'admission de l'air à 60°C  
± 10°C, la vitesse du récipient est augmentée pour  
25 imprimer une rotation suffisante aux noyaux dans le récipient. La suspension de pelliculage de la Section IIA ci-dessus est nébulisée sur les noyaux, qui sont ensuite agités en continu avec une soufflerie d'air. La température du produit est maintenue à 45°C ± 5°C. La  
30 quantité de pellicule appliquée est de 20 mg (limites 17 - 23 mg) par comprimé, en poids sec.



La température de l'air à l'admission est réduite à  $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  et la vitesse du récipient à  $4 \pm 2$  t/min. Le séchage des comprimés pelliculés est poursuivi pendant 2 à 4 minutes.

5 La température de l'air à l'admission est réduite à  $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  et les comprimés pelliculés sont séchés par ressauts jusqu'à ce que la teneur en humidité des comprimés, déterminée par un test de perte à la dessiccation dans un analyseur d'humidité Omnimark, réglé  
10 à  $90^{\circ}\text{C}$ , soit inférieure à 2,0%. La chaleur est arrêtée et les comprimés sont refroidis à température ambiante, avec ressauts intermittents.

EXEMPLE 2

15 TABLEAU 2 : GELULE DOSEE A 200 MG DE MESYLATE DE SAQUINAVIR (FORMULATION COMMERCIALE)

Ingrédients	Mg/gélule
Mésylate de saquinavir micronisé	228,70*
Glycolate d'amidon sodique	16,00
Lactose anhydre	63,30
Cellulose microcristalline (Avicel PH102)	60,00
Povidone K30	8,00
Stéarate de magnésium	4,00
Talc	28,00
POIDS DE REPARTITION	408,00
Coque de la gélule (calibre n° 0)	96,00
POIDS TOTAL	504,00

\*Equivalent à 200 mg de base libre

20 A. Le mésylate de saquinavir micronisé, le lactose anhydre, la cellulose microcristalline et une partie du glycolate d'amidon sodique (56,25% de la quantité totale de glycolate d'amidon sodique) sont mélangés dans un granulateur à haute force de cisaillement.

B. La solution de Povidone K30 est ajoutée au mélange poudreux dans le granulateur à haute force de cisaillement (Etape A) et le tout est mélangé continuellement, pour granuler le mélange poudreux.

5 C. Une quantité supplémentaire d'eau purifiée est ajoutée au mélange poudreux de l'étape B, qui est continuellement mélangé jusqu'à ce qu'une granulation optimale soit obtenue. Le granulé humide est déchargé dans un récipient aux parois recouvertes de polyéthylène.

10 D. Le granulé humide de l'étape C est désaggloméré par passage dans un broyeur.

E. Le granulé humide désaggloméré de l'étape D est séché dans une sécheuse à lit fluidisé avec une température d'admission d'air réglée à  $65^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$  jusqu'à ce que la teneur en humidité du granulé, déterminée par un test de perte à la dessiccation dans un analyseur d'humidité Omnimark, réglé à  $90^{\circ}\text{C}$ , soit inférieure à 1,8%.

20 F. Le granulé séché de l'étape E est passé dans un broyeur.

G. Le granulé broyé de l'étape F est mélangé avec une partie du glycolate d'amidon sodique (43,75% de la quantité totale de glycolate d'amidon sodique, de talc et de stéarate de magnésium) dans un mélangeur.

25 H. Le mélange final de l'étape G est encapsulé dans une gélule (n° 0) à une valeur cible de répartition de 408 mg, à l'aide d'une encapsuleuse.

### EXEMPLE 3

30 TABLEAU 3 : GELULE DOSEE A 200 MG DE MESYLATE DE SAQUINAVIR (FORMULATION DE L'INVENTION)

Ingrédients	Mg/gélule
Mésylate de saquinavir micronisé	228,70*
Glycolate d'amidon sodique	15,30
Lactose anhydre	18,00
Cellulose microcristalline (Avicel PH102)	16,00
Povidone K30	38,00
Stéarate de magnésium	4,00
Talc	320,00
POIDS DE REPARTITION	96,00
Coque de la gélule (calibre n° 0)	416,00
POIDS TOTAL	

\*Equivalent à 200 mg de base libre

5 Pour les étapes A à J, suivre la même procédure que dans l'Exemple 1.

Etape J. Le mélange final de l'étape I est encapsulé dans une gélule (n° 0) à une valeur cible de répartition de 320 mg, à l'aide d'une encapsuleuse.

#### EXEMPLE 4

10 TABLEAU 4 : COMPRIME DOSE A 500 MG DE MESYLATE DE SAQUINAVIR PRODUIT PAR LA METHODOLOGIE PRECEDENTE

Ingrédients	Mg/gélule
Mésylate de saquinavir micronisé	571,50*
Povidone K30	20,00
Lactose anhydre	158,25
Cellulose microcristalline (Avicel PH102)	150,00
Glycolate d'amidon sodique	40,00
Talc	70,00
Stéarate de magnésium	10,00
POIDS TOTAL DU COMPRIME	1019,75

\*Equivalent à 500 mg de base libre

15 Pour les étapes A à G, suivre la même procédure que dans l'Exemple 2.

Etape H. Le granulé de l'étape G est compressé selon les spécifications suivantes :

Taille du poinçon : Concave standard, de forme ovale, 9,28 x 20,02 mm

5 Poids du comprimé : 1200 mg (1140 - 1260 mg)

Dureté du comprimé : 25 - 35 USC ou (175 - 245 N)

ESSAI DE DISSOLUTION :

10 Les formes orales contenant le mésylate de saquinavir (Exemple 1-4) sont soumises à un essai de dissolution dans 900 ml de tampon citrate, pH 3,0, équilibré à  $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  dans un agitateur à palettes (Appareil 2 de l'USP) à 50 tr/min. Des aliquotes de l'échantillon sont prélevées à différents temps et analysées par spectrophotométrie UV.



REVENDEICATIONS

1. Forme pharmaceutique orale solide unitaire de  
mésylate de saquinavir comprenant d'environ 60% à environ  
5 80% de mésylate de saquinavir micronisé, basé sur le sel  
de mésylate, d'environ 4% à environ 8% d'un liant  
hydrosoluble pharmaceutiquement acceptable, un délitant  
pharmaceutiquement acceptable et un vecteur  
pharmaceutiquement acceptable, dans laquelle chaque  
10 pourcentage est par rapport au poids du noyau de la forme  
pharmaceutique.

2. Forme pharmaceutique selon la revendication 1,  
dans laquelle le mésylate de saquinavir représente  
environ 70% à environ 75% du poids du noyau de la forme  
15 pharmaceutique.

3. Forme pharmaceutique selon la revendication 1  
ou 2, dans laquelle le mésylate de saquinavir dans la  
forme pharmaceutique est en une quantité d'environ 200 mg  
à environ 700 mg, calculée en saquinavir base libre.

20 4. Forme pharmaceutique selon les revendications 1  
à 3, dans laquelle le mésylate de saquinavir dans la  
forme pharmaceutique est en une quantité d'environ 250 mg  
à environ 700 mg, calculée en saquinavir base libre.

25 5. Forme pharmaceutique selon les revendications 1  
à 4, dans laquelle le mésylate de saquinavir dans la  
forme pharmaceutique est en une quantité d'environ 500  
mg, calculée en saquinavir base libre.

30 6. Forme pharmaceutique selon la revendication 1,  
dans laquelle le vecteur pharmaceutiquement acceptable  
est hydrosoluble.

7. Forme pharmaceutique selon la revendication 6,  
dans laquelle le vecteur pharmaceutiquement acceptable



est présent dans une proportion d'environ 3% à environ 10% du poids du noyau.

8. Forme pharmaceutique selon les revendications 6 et 7, dans laquelle le vecteur pharmaceutiquement acceptable a une granulométrie d'environ 30  $\mu\text{m}$  à environ 200  $\mu\text{m}$ .

9. Forme pharmaceutique selon les revendications 6 à 8, dans laquelle le vecteur pharmaceutiquement acceptable est le lactose monohydrate.

10 10. Forme pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle le lactose monohydrate a une granulométrie d'environ 100  $\mu\text{m}$  à environ 150  $\mu\text{m}$ .

11. Forme pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le liant hydrosoluble pharmaceutiquement acceptable est présent dans une proportion d'environ 4% à environ 8% du poids du noyau.

12. Forme pharmaceutique selon la revendication 11, dans laquelle le liant hydrosoluble pharmaceutiquement acceptable est la polyvinylpyrrolidone.

20 13. Forme pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le délitant pharmaceutiquement acceptable est présent dans une proportion d'environ 3% à environ 10% du poids du noyau.

14. Forme pharmaceutique selon la revendication 13, dans laquelle le délitant est choisi entre la croscarmellose sodique et la crospovidone.

15. Forme pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant en outre de la cellulose microcristalline.

30 16. Forme pharmaceutique selon la revendication 15, dans laquelle la cellulose microcristalline est présente dans une proportion d'environ 5% à environ 20% du poids du noyau.

17. Forme pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle la forme pharmaceutique comprend en outre un lubrifiant.

18. Forme pharmaceutique selon la revendication 17,  
5 dans laquelle le lubrifiant est le stéarate de magnésium.

19. Forme pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le noyau de la forme pharmaceutique consiste en un mélange d'un granulé et d'un extra-granulé, dans lequel ledit granulé comprend le mésylate  
10 de saquinavir micronisé, le liant, le vecteur et le délitant et l'extra-granulé comprend le délitant, dans lequel le rapport du délitant dans le granulé au délitant dans l'extra-granulé varie d'environ 3/1 à environ 1/1.


20. Forme pharmaceutique selon la revendication 19,  
15 comprenant en outre un lubrifiant, qui est compris dans l'extra-granulé du noyau.

21. Forme pharmaceutique selon les revendications 1 à 20, qui est sélectionnée dans le groupe composé d'un comprimé, d'une gélule et d'un comprimé type caplet.

22. Forme pharmaceutique selon les revendications 1  
20 à 21, ayant un poids d'environ 400 mg à environ 1,5 g.

23. Forme pharmaceutique orale solide unitaire de mésylate de saquinavir comprenant du mésylate de saquinavir micronisé en une quantité d'environ 200 mg à  
25 environ 800 mg calculée en base libre, un liant hydrosoluble pharmaceutiquement acceptable, un délitant pharmaceutiquement acceptable et un vecteur pharmaceutiquement acceptable.

24. Forme pharmaceutique orale solide unitaire  
30 selon la revendication 23, dans laquelle le mésylate de saquinavir micronisé est présent en une quantité d'environ 250 mg à environ 700 mg.



25. Forme pharmaceutique orale solide unitaire selon les revendications 1 à 24, dans laquelle le mésylate de saquinavir micronisé est sous forme cristalline.

5           26. Procédé pour fabriquer une forme pharmaceutique orale solide unitaire selon les revendications 1 à 25, comprenant la micro-granulation d'un mélange de mésylate de saquinavir micronisé, de liant hydrosoluble pharmaceutiquement acceptable, de vecteur  
10 pharmaceutiquement acceptable et de délitant pharmaceutiquement acceptable, suivie d'un broyage.

27. Procédé selon la revendication 26, comprenant les étapes de :

a) mélange du mésylate de saquinavir micronisé en  
15 une quantité d'environ 200 mg à environ 800 mg (calculée en base libre) par unité posologique avec un vecteur hydrophile et un délitant, dans un granulateur à haute force de cisaillement;

b) nébulisation ou addition lente d'une solution  
20 aqueuse de liant au mélange poudreux de l'étape (a), tout en mélangeant, pour obtenir la granulation optimale;

c) désagglomération du granulé humide de l'étape (b) en un granulé uniforme;

d) séchage du granulé humide de l'étape (c) dans un  
25 four à air forcé à une température de 40°C à 50°C ou dans un lit à air fluidisé avec une température d'admission d'air de 50°C à 60°C, jusqu'à ce que la teneur en humidité du granulé soit comprise entre 1,5% et 2%;

e) broyage du granulé séché de l'étape (d);

30 f) mélange du granulé broyé de l'étape (e) avec un diluant pour comprimé approprié;

/



g) lubrification du mélange de l'étape (f) avec un lubrifiant approprié;

h) compression du mélange final de l'étape (g) dans une presse à comprimés et

5 i) pelliculage aqueux du comprimé de l'étape (h).

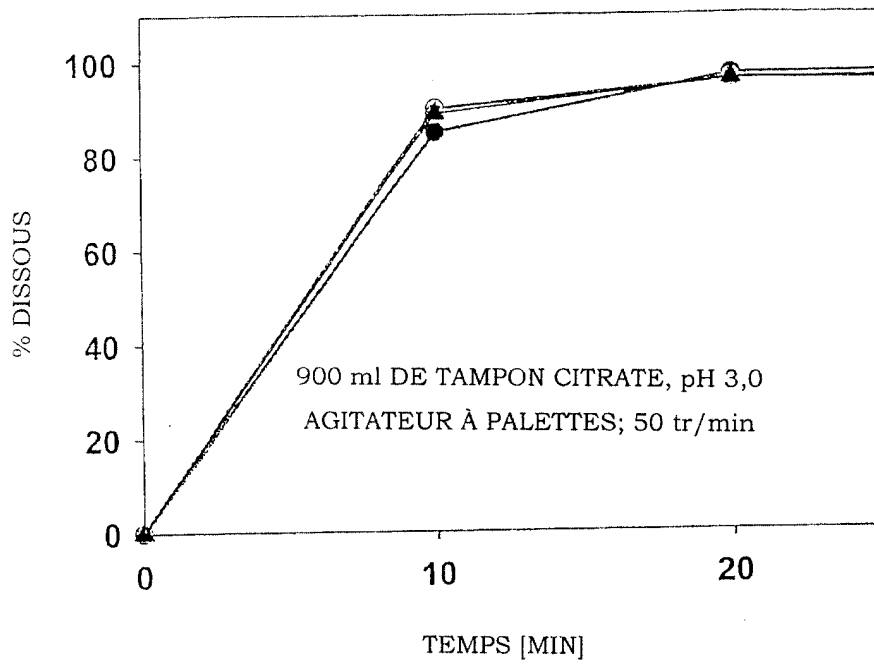
28. Forme pharmaceutique orale solide unitaire selon les revendications 1 à 27, pour usage en thérapeutique.

10 29. Forme pharmaceutique orale solide unitaire pour usage en thérapeutique des maladies causées par le VIH.

30. Utilisation d'une forme pharmaceutique orale solide unitaire selon les revendications 1 à 27 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement d'une maladie causée par le VIH.



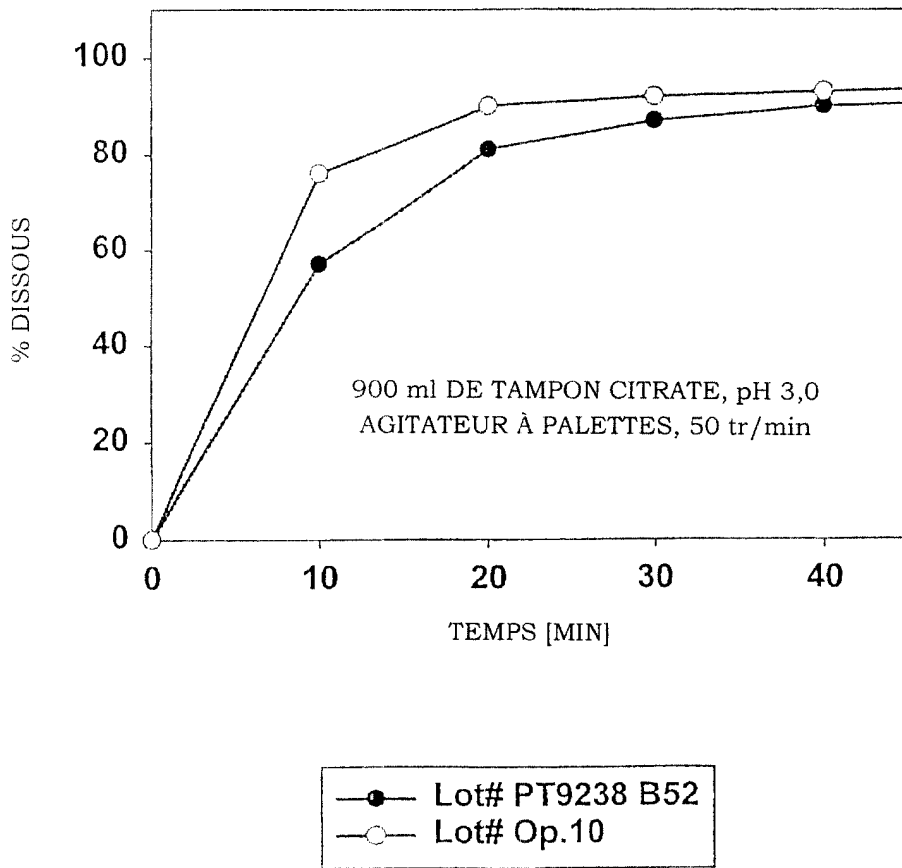
FIGURE 1



- Lot# LZ-34390-52A
- Lot# PT9511 B02
- ◐ Lot# C206362
- ▲ Lot# LZ-34390-32

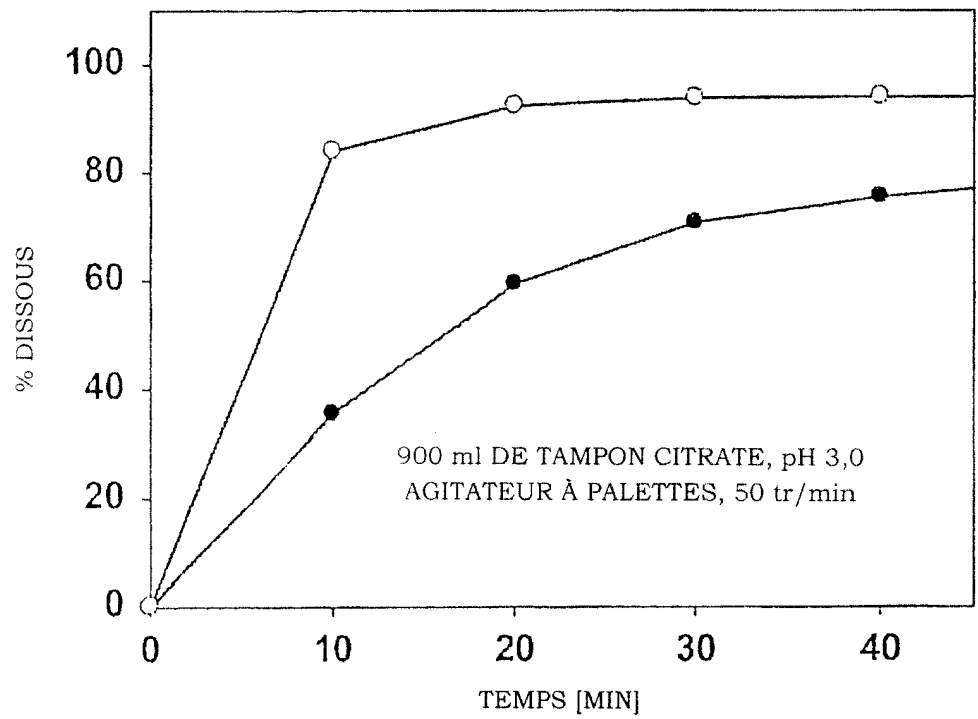
*l*

FIGURE 2



*b.*

FIGURE 3



● FORMULATION COMMERCIALE ACTUELLE, LOT N° U0289  
○ FORMULATION DE L'INVENTION, LOT N° LZ-34390-52A

11

FIGURE 4

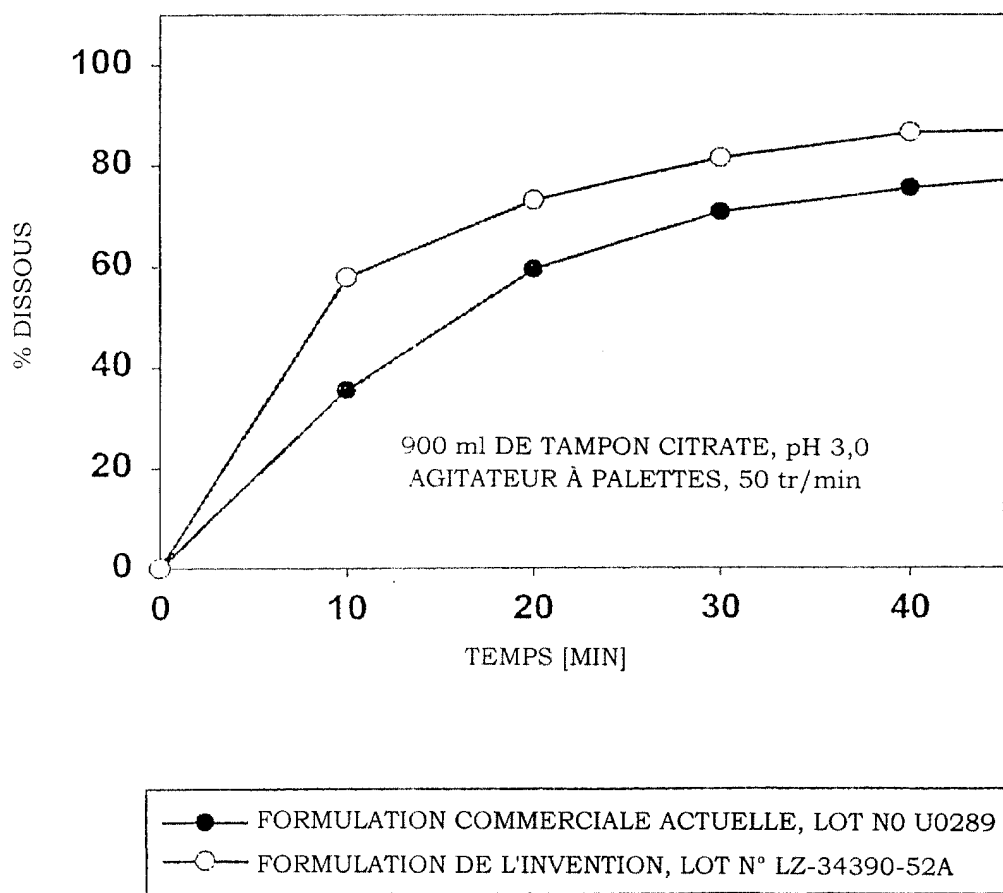
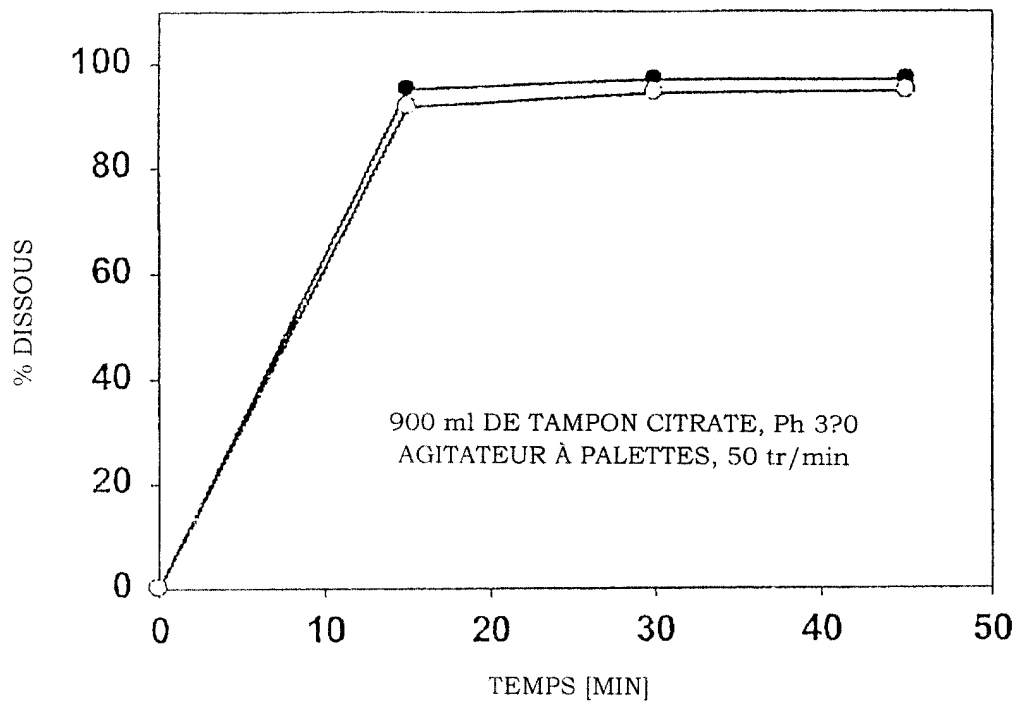


FIGURE 5



● LOT N° LZ-34390-28B, COMPRESSÉ À 2500 lb (~930 kg - NdT\*)  
○ LOT N° LZ-34390-28B, COMPRESSÉ À 6000 lb (~2240 kg - NdT)

FIGURE 6

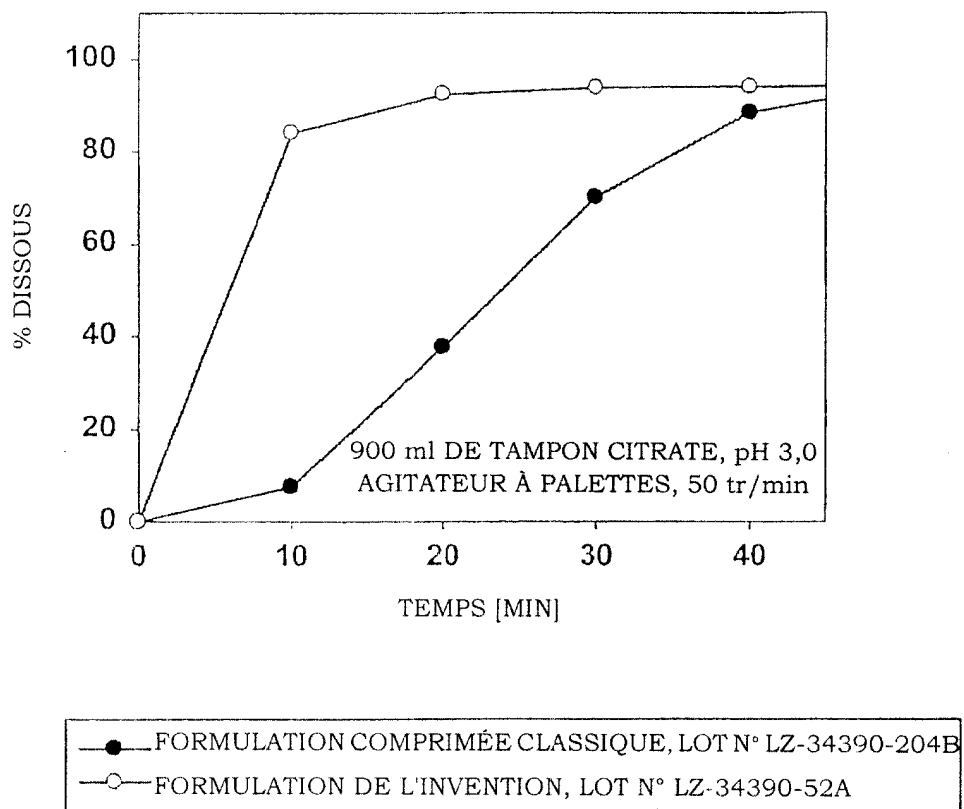
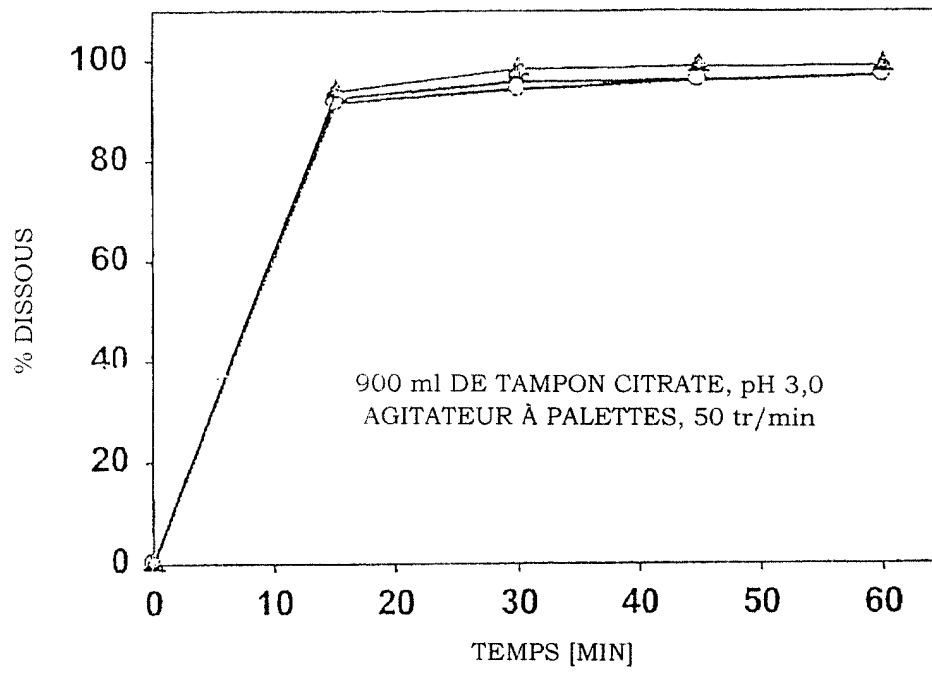


FIGURE 7



- SOUS-GRANULATION [LZ-34390-28A]
- GRANULATION OPTIMALE [LZ-34390-28B]
- ▲ SUR-GRANULATION [LZ-34390-28C]