



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 28309 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/495; A61K 9/22; A61P 11/00; A61K 4/738**
- (43) Date de publication : **01.12.2006**
-
- (21) N° Dépôt : **28253**
- (22) Date de Dépôt : **02.05.2005**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 12, Place de la Défense F-92415 Courbevoie Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **Bruno HUET DE BAROCHEZ ; Claude DAPHANT ; Patrick WUTHRICH**
- (74) Mandataire : **TMP AGENTS**
-
- (54) Titre : **COMPRIME MATRICIEL PERMETTANT LA LIBERATION PROLONGEE DE TRIMETAZIDINE APRES ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE.**
- (57) Abrégé : **COMPRIME MATRICIEL PERMETTANT LA LIBERATION PROLONGEE DE TRIMETAZIDINE APRES ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE** La présente invention a pour objet un comprimé matriciel permettant la libération prolongée de Trimétazidine ou d'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable après administration par voie orale, caractérisée en ce que la libération prolongée est contrôlée par l'utilisation d'un polymère dérivé de cellulose.

ABREGE

**COMPRIME MATRICIEL PERMETTANT LA LIBERATION PROLONGEE
DE TRIMETAZIDINE APRES ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE**

5 La présente invention a pour objet un comprimé matriciel permettant la libération prolongée de Trimétazidine ou d'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable après administration par voie orale, caractérisée en ce que la libération prolongée est contrôlée par l'utilisation d'un polymère dérivé de cellulose.

La présente invention a pour objet un comprimé matriciel permettant la libération prolongée de Trimétazidine ou d'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable après administration par voie orale.

5 La Trimétazidine ou 1-(2,3,4-triméthoxybenzyl) pipérazine est une molécule qui, en préservant le métabolisme énergétique de la cellule exposée à l'hypoxie ou à l'ischémie, évite l'effondrement du taux intracellulaire de l'adénosinetriphosphate (ATP). Elle assure ainsi le fonctionnement des pompes ioniques et des flux transmembranaires sodium-potassium et maintient l'homéostasie cellulaire.

10 Le dichlorhydrate de Trimétazidine est actuellement utilisé en thérapeutique pour le traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine, lors des atteintes chorioretiniennes ainsi que pour le traitement des vertiges d'origine vasculaire (vertiges de Ménière, acouphènes).

15 Le dichlorhydrate de Trimétazidine est jusqu'à présent administré par voie orale à des doses de 40 à 60 mg/jour, sous forme de comprimés dosés à 20 mg ou de solution buvable dosée à 20 mg/ml. Ces deux formes sont des formes à libération immédiate. Le brevet FR 2 490 963 décrit la forme comprimé à libération immédiate. Le dichlorhydrate de Trimétazidine est rapidement absorbé et éliminé par l'organisme, sa demi-vie plasmatique étant inférieure à 6 heures. Ceci impose de fractionner l'administration du principe actif sur 2 ou 3 prises par jour afin d'assurer des taux plasmatiques suffisants. La posologie la plus 20 fréquemment requise lors des traitements est de trois comprimés par jour. Or, la multiplication des prises quotidiennes constitue un risque d'oubli aussi bien chez les sujets en activité que chez les sujets âgés déjà polymédiqués.

25 Du fait d'une absorption rapide, ainsi que de la demi-vie de 6 heures, ces formes à libération immédiate conduisent à des taux sanguins faibles au moment de la prise suivante. Or, l'on sait l'importance de maintenir une protection myocardique efficace tout au long du nyctémère et en particulier au petit matin où les conséquences de l'ischémie sont les plus dramatiques. La couverture journalière n'étant pas complète avec la forme à

C

libération immédiate, la demanderesse a mis au point une forme à libération prolongée permettant de couvrir parfaitement les 24 heures en assurant un taux sanguin suffisant entre deux prises tout en conservant après chaque prise un pic plasmatique important de façon à maintenir l'efficacité de la Trimétazidine, en préservant le métabolisme énergétique de la cellule exposée à l'hypoxie ou à l'ischémie et en évitant l'abaissement du taux intracellulaire d'ATP.

Elle permet également d'éviter les effets vasodilatateurs périphériques en stabilisant les débits sanguins ou les effets tensionnels.

La nouvelle formulation selon l'invention permet donc de conserver les caractéristiques positives de la formulation décrite dans le brevet FR 2 490 963 tout en permettant une meilleure couverture journalière, ce qui se traduit par une meilleure compliance et une protection permanente.

La présente invention concerne plus particulièrement un comprimé matriciel permettant la libération prolongée de Trimétazidine ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable après administration par voie orale constitué d'une matrice hydrophile caractérisée en ce que la libération prolongée est contrôlée par l'utilisation d'un polymère dérivé de cellulose.

Ce comprimé matriciel, administrable préférentiellement deux fois par jour, permet d'obtenir une libération prolongée de principe actif tout en conservant à chaque prise un pic plasmatique important. En effet, il permet d'obtenir après chaque prise des taux plasmatiques chez l'homme, supérieurs à 70 $\mu\text{g/l}$ et de maintenir avant la prise suivante un taux plasmatique supérieur ou égal à 40 $\mu\text{g/l}$, ce qui n'était pas le cas avec le comprimé décrit dans le brevet FR 2 490 963 lorsque celui-ci était administré 3 fois par jour.

Parmi les dérivés de cellulose utilisés dans la matrice selon l'invention, on peut citer plus particulièrement les éthers de cellulose tels que l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la méthylcellulose, et l'hydroxypropylméthylcellulose.

Le dérivé de cellulose est préférentiellement l'hydroxypropylméthylcellulose. Le pourcentage de polymère dérivé de cellulose est compris entre 25 et 50 % de la masse totale du comprimé.

5 Des hydroxypropylméthylcelluloses de viscosité comprises entre 100 cP et 100 000 cP peuvent être utilisées. La viscosité préférée est égale à 4 000 cP.

10 Divers excipients sont ajoutés à cette matrice hydrophile comme les liants, les diluants, les lubrifiants et les agents d'écoulement. Parmi les liants, on utilise préférentiellement la polyvidone. Le pourcentage de polyvidone est compris entre 3 et 12 % de la masse totale du comprimé. Parmi les diluants, on utilise préférentiellement l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté qui permet une meilleure fluidité et une meilleure compressibilité que d'autres diluants comme le lactose monohydraté. Le pourcentage d'hydrogénophosphate de calcium est compris entre 25 et 75 % de la masse totale du comprimé.

15 Parmi les lubrifiants, on peut citer à titre non limitatif le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le behénate de glycérol ou le benzoate de sodium. Le lubrifiant préféré est le stéarate de magnésium. Enfin, à titre préférentiel, on utilise la silice colloïdale comme agent d'écoulement.

La Trimétazidine utilisée dans les comprimés matriciels selon l'invention se trouve préférentiellement sous la forme de dichlorhydrate.

20 Le pourcentage de dichlorhydrate de Trimétazidine est compris entre 15 et 30 % de la masse totale du comprimé, préférentiellement entre 15 et 18 %.

L'homme de l'Art admet généralement que la cinétique de libération de comprimés matriciels est dépendante de la nature et de la quantité du composant essentiel de la matrice, à savoir ici le dérivé de cellulose.

Or, de manière surprenante, il apparaît que la cinétique de libération du comprimé matriciel selon l'invention n'est influencée ni par la quantité ni par la qualité du dérivé de cellulose utilisé.

5 En effet, différentes formulations réalisées avec d'une part des hydroxypropylméthylcelluloses de viscosité différentes et d'autre part avec des quantités variables d'hydroxypropylméthylcellulose de même qualité ont montré des cinétiques de libération équivalentes. Ceci implique qu'il existe une synergie spécifique entre le dérivé cellulosique et la Trimétazidine.

10 La présente invention concerne également le procédé de préparation du comprimé matriciel. Celui-ci peut être préparé par granulation humide suivie d'une compression, par granulation sèche suivie d'une compression ou par compression directe. De manière préférentielle, le procédé de préparation est une granulation humide suivie d'une compression.

15 La granulation humide est effectuée par mélange de la Trimétazidine, de la polyvidone et du diluant puis mouillage de ce mélange. Cette première étape permet de créer autour du principe actif un environnement hydrophile favorable à sa bonne dissolution et également d'obtenir un dosage unitaire le plus régulier possible.

20 Dans une seconde étape, le granulé obtenu précédemment est mélangé avec le dérivé cellulosique. A ce mélange sont alors ajoutés le lubrifiant et l'agent d'écoulement. La troisième étape est la compression du mélange lubrifié obtenu précédemment.

Les comprimés ainsi formés sont alors, si on le souhaite, enrobés selon une technique classique d'enrobage.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon. Les comprimés matriciels décrits dans les exemples ont été préparés de la manière suivante :

- **Stade A** : Mélange de la Trimétazidine, de la polyvidone et de l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté, puis mouillage du mélange au moyen d'une quantité suffisante d'eau purifiée, granulation puis séchage des granulés.

5 - **Stade B** : Mélange des granulés obtenu au stade A avec de l'hydroxypropyl-méthylcellulose.

- **Stade C** : Lubrification du mélange obtenu au stade B avec du stéarate de magnésium et de la silice colloïdale.

10 - **Stade D** : Compression du mélange lubrifié obtenu au stade C sur machine à comprimé rotative de manière à obtenir des comprimés ayant une dureté mesurée par écrasement diamétral d'environ 40 à 160 N.

EXEMPLE 1 : Formulations de différents comprimés matriciels de Trimétazidine diversement dosés

Tableau 1 : Formules unitaires de 3 types de comprimés

Composé	Quantité (mg)		
	F ₁	F ₂	F ₃
Trimétazidine, dichlorhydrate	60	30	35
Hydroxypropylméthylcellulose	112	74	74
Polyvidone	13,3	8,7	8,7
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté	92	85,9	80,9
Stéarate de magnésium	2,2	1	1
Silice colloïdale, anhydre	0,5	0,4	0,4
Masse totale du comprimé	280	200	200

15 **EXEMPLE 2 :**

L'exemple 2 montre que différentes quantités d'hydroxypropylméthylcellulose n'ont pas d'influence sur la cinétique de dissolution du comprimé.

Tableau 2 : Formules unitaires / Quantités variables d'HPMC

Composé	Quantité (mg)	
	F ₄	F ₅
Trimétazidine, dichlorhydrate	35	35
Hydroxypropylméthylcellulose	54	94
Polyvidone	10,1	7,3
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté	99,5	62,3
Stéarate de magnésium	1	1
Silice colloïdale, anhydre	0,4	0,4
Masse totale du comprimé	200	200

Le tableau 3 montre les pourcentages de produit libéré en fonction du temps pour les formulations F₄ et F₅.

5

Tableau 3 : Cinétique de libération

Temps (h)	Pourcentage de produit libéré (%)	
	F ₄	F ₅
1	41	38
2	59	59
3	80	77
4	97	96

EXEMPLE 3 :

L'exemple 3 montre que différentes qualités d'hydroxypropylméthylcellulose n'ont pas d'influence sur la cinétique de dissolution du comprimé.

10

Tableau 4 : Formulations / Qualités variables d'HPMC

Composé	Quantité (mg)		
	F ₃	F ₆	F ₇
Trimétazidine, dichlorhydrate	35	35	35
Hydroxypropylméthylcellulose 4000 cP	74	-	-
Hydroxypropylméthylcellulose 100 cP	-	-	74
Hydroxypropylméthylcellulose 100 000 cP	-	74	-
Polyvidone	8,7	8,7	8,7
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté	80,9	80,9	80,9
Stéarate de magnésium	1	1	1
Silice colloïdale, anhydre	0,4	0,4	0,4

Le tableau 5 montre les pourcentages de produit libéré en fonction du temps pour les formulations F₃, F₆ et F₇.

Tableau 5 : Cinétiques de libération

Temps (h)	Pourcentage de produit libéré (%)		
	F ₃	F ₆	F ₇
1	43	41	40
2	62	59	60
3	86	83	83
4	105	102	100

5 **EXEMPLE 4 : Etude de la cinétique plasmatique**

La cinétique plasmatique a été étudiée après administration chez 12 volontaires sains du comprimé matriciel de formulation F₃ décrit dans l'exemple 1.

L'administration a été réalisée pendant 4 jours à raison de deux comprimés par jour.

10 La cinétique plasmatique du comprimé de formule F₃ a été comparée à celle d'un comprimé à libération immédiate (LI) administré pendant 4 jours à raison de trois comprimés par jour.

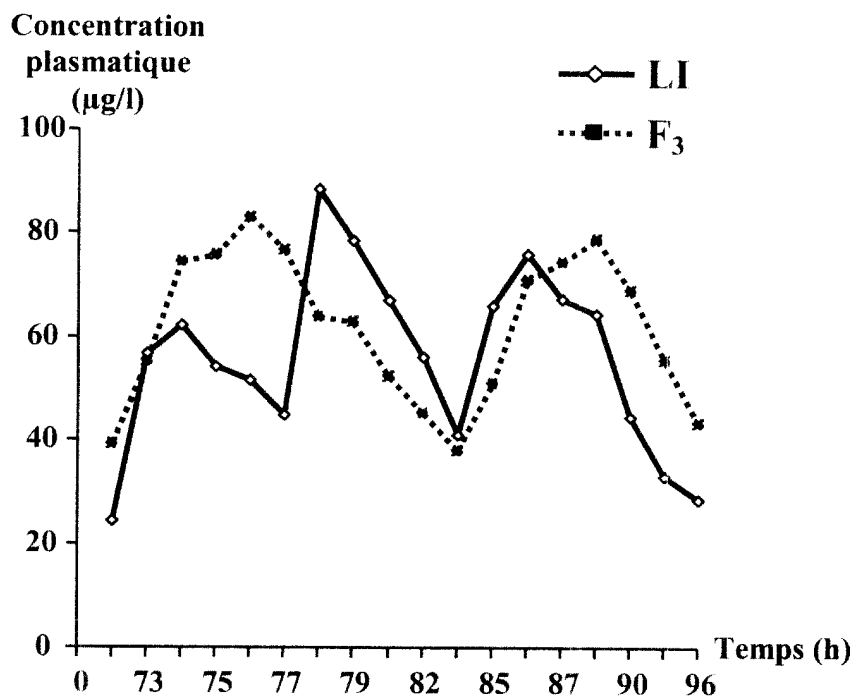
La formulation unitaire du comprimé à libération immédiate (LI) est la suivante :

	Trimétazidine, dichlorhydrate	20 mg
	Amidon de maïs.....	26 mg
15	Mannitol	34 mg
	Polyvidone.....	4 mg
	Stéarate de magnésium	1 mg
	Talc	5 mg

La concentration plasmatique moyenne est donnée dans la figure 1.

Figure 1 : Cinétique plasmatique en Trimétazidine

Moyenne des concentrations plasmatiques en Trimétazidine (en $\mu\text{g/l}$) après administration orale de la forme F_3 et d'une forme LI chez 12 volontaires sains



5 Cette courbe montre clairement que la forme F_3 permet d'obtenir une libération prolongée de Trimétazidine en conservant à chaque prise un pic plasmatique important.

En effet, le taux plasmatique observé après chaque prise est proche de 90 $\mu\text{g/l}$ et peu différent de celui obtenu avec la forme LI. Ce taux est supérieur à 40 $\mu\text{g/l}$ au bout de 24 heures, alors qu'avec la formulation à libération immédiate, celui-ci n'est que d'environ 25 $\mu\text{g/l}$.

10

REVENDICATIONS

- 1- Comprimé matriciel pour la libération prolongée de Trimétazidine ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, caractérisé en ce que la libération prolongée est contrôlée par l'utilisation d'un polymère dérivé de cellulose.
- 5 2- Comprimé matriciel selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polymère dérivé de cellulose est une hydroxypropylméthylcellulose.
- 3- Comprimé matriciel selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que le pourcentage de dérivé de cellulose est compris entre 25 et 50 % de la masse totale du comprimé.
- 10 4- Comprimé matriciel selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il contient également un liant, un diluant, un lubrifiant et un agent d'écoulement.
- 5- Comprimé matriciel selon la revendication 4 caractérisé en ce que le liant est la polyvidone.
- 15 6- Comprimé matriciel selon la revendication 5 caractérisé en ce que le pourcentage de polyvidone est compris entre 3 et 12 % de la masse totale du comprimé.
- 7- Comprimé matriciel selon l'une quelconques des revendications 4, 5 ou 6 caractérisé en ce que le diluant est l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté.
- 20 8- Comprimé matriciel selon la revendication 7 caractérisé en ce que le pourcentage d'hydrogénophosphate de calcium dihydraté est compris entre 25 et 75 % de la masse totale du comprimé.



9- Comprimé matriciel selon l'une quelconque des revendications 4, 5, 6, 7 ou 8 caractérisé en ce que le lubrifiant est le stéarate de magnésium et l'agent d'écoulement la silice colloïdale anhydre.

5 10- Comprimé matriciel selon la revendication 1 caractérisé en ce que la Trimétazidine se trouve sous la forme de dichlorhydrate.

11- Comprimé matriciel selon la revendication 10 caractérisé en ce que le pourcentage de dichlorhydrate de Trimétazidine est compris entre 15 et 30 % de la masse totale du comprimé.

10 12- Comprimé matriciel selon l'une quelconque des revendications 10 ou 11 caractérisé en ce que le pourcentage de dichlorhydrate de Trimétazidine est égale à 17,5 % de la masse totale du comprimé.

15 13- Comprimé matriciel selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 caractérisé en ce qu'il contient 35 mg de dichlorhydrate de Trimétazidine, 74 mg d'hydroxypropylméthylcellulose, 8,7 mg de polyvidone, 80,9 mg d'hydrogénophosphate de calcium dihydraté, 1 mg de stéarate de magnésium et 0,4 mg de silice colloïdale anhydre.

14- Comprimé matriciel selon la revendication 13 caractérisé en ce qu'il est administré 2 fois par jour.

20 15- Comprimé matriciel selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il permet d'obtenir après chaque prise des taux plasmatiques chez l'homme, supérieurs à 70 µg/l et de maintenir avant la prise suivante un taux plasmatique supérieur ou égal à 40 µg/l.

16- Procédé de préparation d'un comprimé matriciel selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 caractérisé en ce que :

- l'on effectue une granulation humide par mélange de Trimétazidine, de polyvidone et du diluant puis mouillage de ce mélange,
- 25 - l'on mélange le granulé ainsi obtenu avec le dérivé cellulosique,

- 11 -

- l'on ajoute ensuite le lubrifiant et l'agent d'écoulement,
- puis l'on comprime le mélange précédent.

5 **17-** Comprimé matriciel selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 utile pour le traitement prophylactique de l'angine de poitrine, lors des atteintes chorioretiniennes ainsi que pour le traitement des vertiges d'origine vasculaire.