ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 28310 A1

(51) Cl. internationale :
A61K 9/20; A61K 31/64

(43) Date de publication :
01.12.2006

---

(21) N° Dépôt :
28254

(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 ; Patrick WUTHRICH ; Louis MARTIN

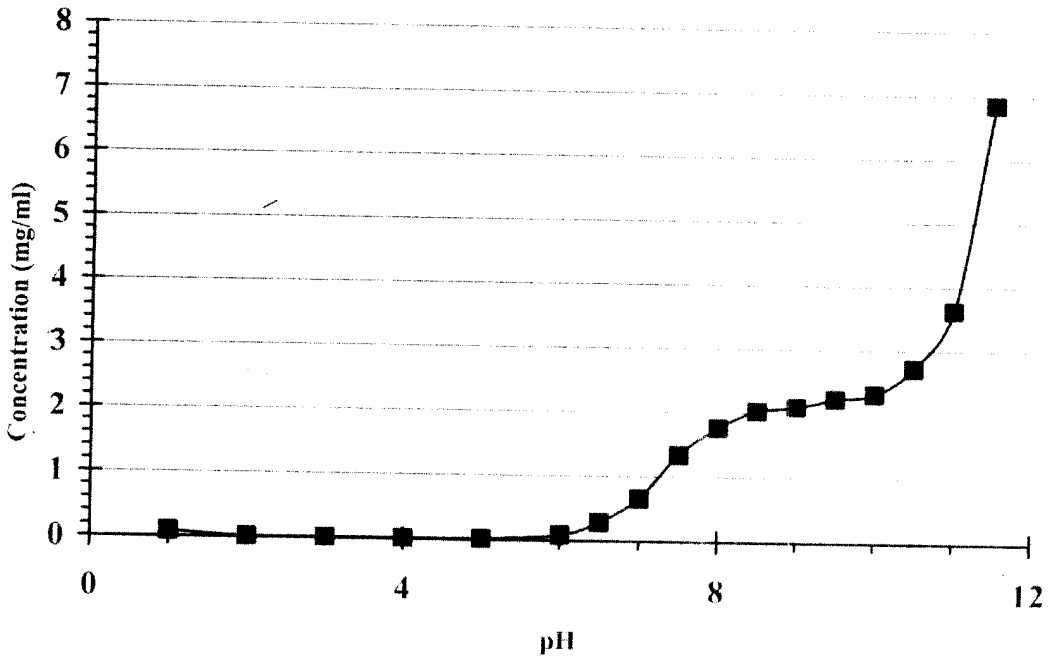
(74) Mandataire :
TMP AGENTS

---

(54) Titre : **COMPRIME MATRICIEL PERMETTANT LA LIBERATION PROLONGEE DE GLICLAZIDE APRES ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE.**

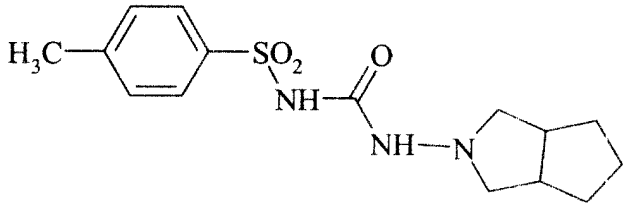
(57) Abrégé : Figure 1 : Solubilité du principe actif en fonction du pH (solubilité à saturation)

<u>Figure 1</u> : Solubilité du principe actif en fonction du pH (solubilité à saturation)



La présente invention a pour objet un comprimé matriciel permettant la libération prolongée du gliclazide, insensible aux variations de pH du milieu de dissolution, et assurant des taux sanguins réguliers et constants après absorption de la forme galénique par voie orale.

Le gliclazide, composé de formule (I) :



est un dérivé de sulphonylurée à propriété antidiabétique aux doses habituellement administrées chez l'homme.

Le gliclazide était jusqu'à présent administré par voie orale sous forme de comprimés dosés à 80 mg. La prescription moyenne habituelle est de deux comprimés par jour en deux prises, mais peut varier de 1 à 4 comprimés par jour en plusieurs prises selon la sévérité du diabète.

L'un des buts de la présente invention était d'obtenir une forme orale administrable en une seule prise journalière. Ceci permet d'une part une utilisation plus aisée pour le patient et d'autre part une meilleure compliance au traitement.

Un autre but de l'invention était que cette forme orale soit à libération prolongée. En effet, une forme à libération immédiate peut conduire, chez certains sujets, à l'obtention de concentrations sanguines importantes et de courte durée. Une forme à libération prolongée permet d'éviter ces pics sanguins et d'obtenir une concentration sanguine régulière chez l'homme. Ceci permet de réduire les effets indésirables pouvant éventuellement survenir par "effet de pic" accompagnés de troubles de type hydroélectrolytiques et métaboliques reliés aux variations des taux plasmatiques du principe actif.

Le but principal de l'invention était d'obtenir une forme orale dont la vitesse de libération du principe actif soit contrôlée et reproductible. En effet, la forme actuelle présente une forte variabilité de la dissolution du principe actif en fonction du pH. Cette particularité liée au gliclazide lui-même induit des problèmes d'absorption du principe actif. Ce phénomène de solubilité du principe actif variant en fonction du pH est illustré par la figure 1 (annexe). La solubilité est très faible aux pH acides et croît avec l'augmentation du pH.

Il était donc important, pour ce principe actif, de mettre au point une nouvelle forme galénique qui permette une libération du gliclazide indépendante du pH du milieu de dissolution.

Plus particulièrement, la présente invention décrit une matrice hydrophile, administrable par voie orale, qui permet une libération prolongée et contrôlée du principe actif, le gliclazide, sans influence du pH sur la cinétique de dissolution in vitro de ladite matrice.

Cette forme à libération prolongée de gliclazide, utile pour le traitement du diabète, permet d'assurer des taux plasmatiques plus réguliers ainsi que des variations $C_{max}-C_{min}$ plus faibles. La vitesse de libération doit être reproductible et corrélée avec les concentrations sanguines observées après administration.

Parmi les mécanismes pouvant être invoqués pour le contrôle de la diffusion d'un principe actif soluble, on peut en retenir un principal, qui est la diffusion du principe actif au travers d'un gel formé après gonflement d'un polymère hydrophile mis au contact du liquide de dissolution (in vitro), ou du liquide gastro-intestinal (in vivo).

De nombreux polymères ont été décrits comme pouvant permettre la formation de ce gel. Les principaux sont les dérivés de la cellulose, en particulier les éthers de cellulose tels que l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropyl-méthylcellulose, et parmi les différentes qualités commerciales de ces éthers celles présentant des viscosités assez élevées. Il faut noter que les systèmes décrits ne permettent pas théoriquement d'atteindre un ordre zéro dans l'équation de la cinétique de libération.

Les procédés de fabrication couramment utilisés pour la fabrication de tels comprimés matriciels sont soit la compression directe, après mélange des différents excipients et du ou des principes actifs, soit la granulation humide.

Le comprimé matriciel de gliclazide décrit dans la présente invention associe de façon originale au moins un polymère dérivé de la cellulose et un sirop de glucose (hydrolysat d'amidon de maïs), permettant d'obtenir une libération du principe actif parfaitement prolongée et contrôlée.

La libération contrôlée est linéaire pendant plus de huit heures et est telle que 50 % de la quantité totale de gliclazide est libérée entre 4 et 6 heures. D'autre part, le comprimé matriciel selon l'invention permet d'obtenir une libération prolongée de gliclazide conduisant à des taux sanguins chez l'homme compris entre 400 et 700 ng/ml, 12 heures au plus après administration unique, par voie orale, d'un comprimé dosé à 30 mg de gliclazide et à des taux sanguins compris entre 250 et 1000 ng/ml après administration journalière d'un comprimé dosé à 30 mg de gliclazide.

La posologie unitaire peut varier selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité du diabète. D'une façon générale, elle s'échelonne entre 30 et 120 mg, en une seule prise, pour un traitement journalier. Le pourcentage de gliclazide, au sein du comprimé matriciel, est compris entre 12 et 40 % de la masse totale du comprimé. Selon une variante avantageuse de l'invention, ledit comprimé est dosé à 60 mg de gliclazide. Un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention est l'obtention de comprimés dosés à 30 mg de gliclazide. Dans ces cas très avantageux de l'invention, la posologie unitaire qui s'échelonne entre 30 et 120 mg, en une seule prise journalière, correspond à l'absorption de 1 à 4 comprimés dosés à 30 mg ou bien de 1 à 2 comprimés dosés à 60 mg. Le comprimé matriciel, tel que décrit par la Demanderesse, permet d'une part d'avoir une forme orale administrable en une seule prise journalière et d'autre part, de façon surprenante et particulièrement avantageuse, de diminuer la quantité de principe actif au sein de chaque comprimé, sans modifications ou altérations des concentrations

plasmatiques en gliclazide. La formulation existante jusqu'à présent était dosée à 80 mg de gliclazide.

L'association spécifique des composés décrits précédemment permet de plus, de façon surprenante, de ne pas avoir d'influence du pH sur la cinétique de dissolution in vitro de ladite matrice bien que la solubilité du principe actif varie en fonction de ce même pH. Ce point est illustré par la figure 2 (annexe) qui montre que la matrice telle que composée est insensible aux variations de pH dans une gamme de 6,2 à 7,4, pH du milieu intestinal. Ainsi, dans une gamme de pH allant de 6 à 8 et correspondant à la zone ascendante de la courbe décrite dans la figure 1 (annexe), on constate que le profil de libération du principe actif, entre 0 et 12 heures, est identique quelque soit le pH du milieu de dissolution du comprimé matriciel renfermant ledit principe actif.

Ainsi, par la combinaison caractéristique d'au moins un polymère dérivé de la cellulose et un sirop de glucose, la Demanderesse crée une matrice hydrophile innovante tant dans sa composition que dans sa fonction, puisqu'elle permet notamment que le principe actif qu'elle renferme, le gliclazide, soit libéré de façon prolongée et contrôlée, quelles que soient les conditions de pH du milieu de dissolution.

Le polymère dérivé de la cellulose utilisé au sein de cette matrice hydrophile, est un éther de cellulose de haute viscosité. De façon avantageuse, l'éther de cellulose est une hydroxypropylméthylcellulose, et préférentiellement, un mélange de deux hydroxypropylméthylcelluloses de viscosité différente. L'autre composé intervenant dans la composition de ladite matrice est un sirop de glucose, et de façon avantageuse, on utilise de la maltodextrine qui correspond à un sirop de glucose dont le degré de dextrose équivalent (DE) est compris entre 1 et 20. L'association de ces deux catégories de composés permet, d'une part, d'obtenir une formulation dans laquelle le profil de libération du principe actif est insensible aux variations de pH du milieu de dissolution et, d'autre part, d'obtenir un parfait contrôle de la cinétique de libération. Le pourcentage de polymère dérivé de la cellulose est compris entre 10 et 40 % de la masse totale du comprimé, et selon une variante particulièrement avantageuse, entre 16 et 26 % de la masse totale du comprimé. Le pourcentage du sirop de glucose est compris entre 2 et 20 % de la masse

totale du comprimé, et de façon préférentielle entre 4 et 10 % de la masse totale du comprimé.

Différents excipients peuvent également être ajoutés afin de finaliser la formulation. Parmi les diluants classiquement utilisés, on utilise de façon préférentielle de l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté qui permet d'obtenir une meilleure fluidité des granulés et une meilleure compressibilité de ces derniers. De plus, l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté peut ralentir les cinétiques de dissolution, cette caractéristique permettant d'utiliser des quantités d'hydroxypropylméthylcellulose moins importantes pour contrôler le profil de dissolution du principe actif. Le pourcentage d'hydrogénophosphate de calcium dihydraté est compris entre 35 et 75 % de la masse totale du comprimé et de façon préférentielle entre 45 et 60 % de la masse totale du comprimé. Parmi les lubrifiants, on peut citer à titre indicatif le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le béhénate de glycérol ou le benzoate de sodium, et parmi les agents d'écoulement on utilise de préférence la silice colloïdale anhydre.

La présente invention concerne également la préparation de ce comprimé matriciel. Une granulation humide est effectuée par mélange du principe actif, du sirop de glucose et de l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté, 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. Dans une seconde étape, le granulé obtenu précédemment est mélangé avec l'éther de cellulose. Si on le souhaite l'éther de cellulose peut être granulé directement avec le principe actif dans la première étape. Puis le mélange est lubrifié par addition de la silice colloïdale et du stéarate de magnésium. Le composé final lubrifié est alors soumis à une compression.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

La préparation des comprimés, à libération prolongée, administrables par voie orale, est réalisée selon le procédé de fabrication suivant :

STADE A :

Mélange du gliclazide, de la maltodextrine et de l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté, puis mouillage de ce mélange au moyen d'eau purifiée. La masse humide préparée est ensuite granulée, séchée puis calibrée, de manière à obtenir un granulé dont les caractéristiques physiques permettent un bon remplissage des matrices d'une machine à comprimer rapide.

STADE B :

Mélange du granulé obtenu au stade A avec l'hydroxypropylméthylcellulose.

STADE C :

Lubrification du mélange obtenu au stade B avec de la silice colloïdale et du stéarate de magnésium.

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 6 à 10 daN.

EXEMPLE 1 :

L'exemple 1 montre l'influence de la maltodextrine sur la cinétique de libération in vitro. La quantité de maltodextrine varie de 7,5 à 15 mg par comprimé, représentant ainsi de 4 à 10 % du poids total du comprimé. La quantité d'hydroxypropylméthylcellulose reste constante et la quantité de diluant, l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté, est ajustée de façon à obtenir des comprimés de poids constant égal à 160 mg. La fabrication est réalisée suivant le procédé opératoire décrit dans les stades A à D.

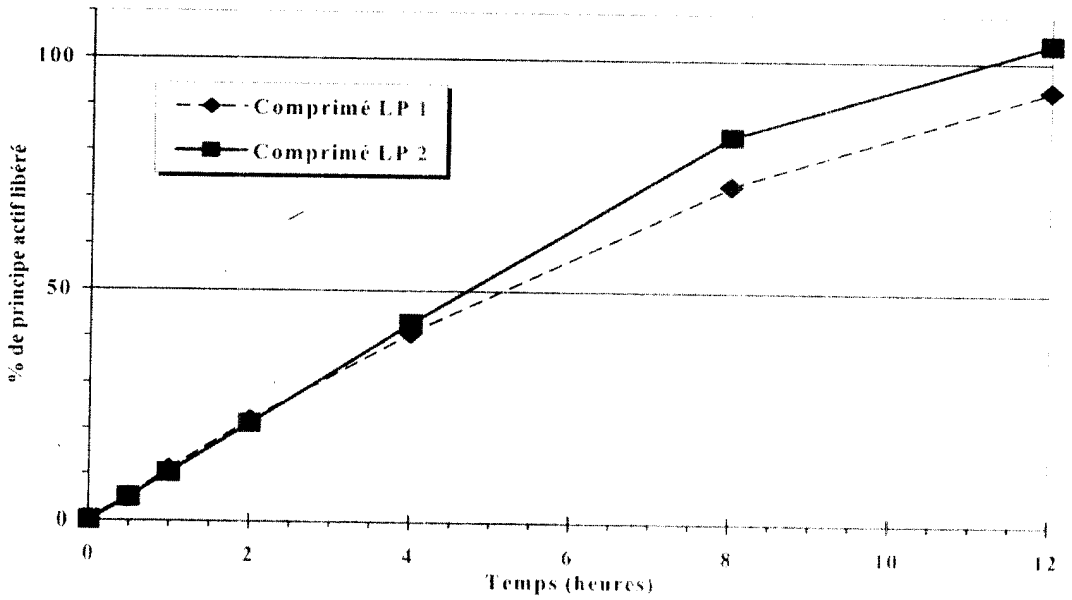
Tableau 1 : Formule unitaire des comprimés (en mg par comprimé) et caractéristiques

Constituants	Lots	
	LP 1	LP 2
Gliclazide	30	30
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté	87,4	79,9
Maltodextrine (*)	7,5	15
Hydroxypropylméthylcellulose	34	34
Stéarate de magnésium	0,8	0,8
Silice colloïdale	0,32	0,32
Masse finale	160	160
Principe actif dissous à 8 h (%)	*73*	*84*

(*) la quantité de maltodextrine correspond à 6 ou 12 % de la quantité de matière granulée (principe actif + hydrogénophosphate de calcium dihydraté + maltodextrine).

La figure 3 représente les courbes de cinétique de dissolution pour les deux formulations utilisées.

Figure 3 : Cinétique de dissolution in vitro des lots LP1 et LP2



La quantité de maltodextrine, à poids d'hydroxypropylméthylcellulose constant influence la libération du principe actif pour un temps supérieur à 4 heures. En augmentant la quantité de maltodextrine, on linéarise la courbe de dissolution.

EXEMPLE 2 :

L'exemple 2 montre l'influence de l'hydroxypropylméthylcellulose sur la cinétique de libération in vitro. La quantité d'hydroxypropylméthylcellulose varie de 26 à 42 mg, représentant ainsi de 16 à 26 % du poids total du comprimé.
La fabrication est réalisée suivant le procédé opératoire décrit dans les stades A à D.

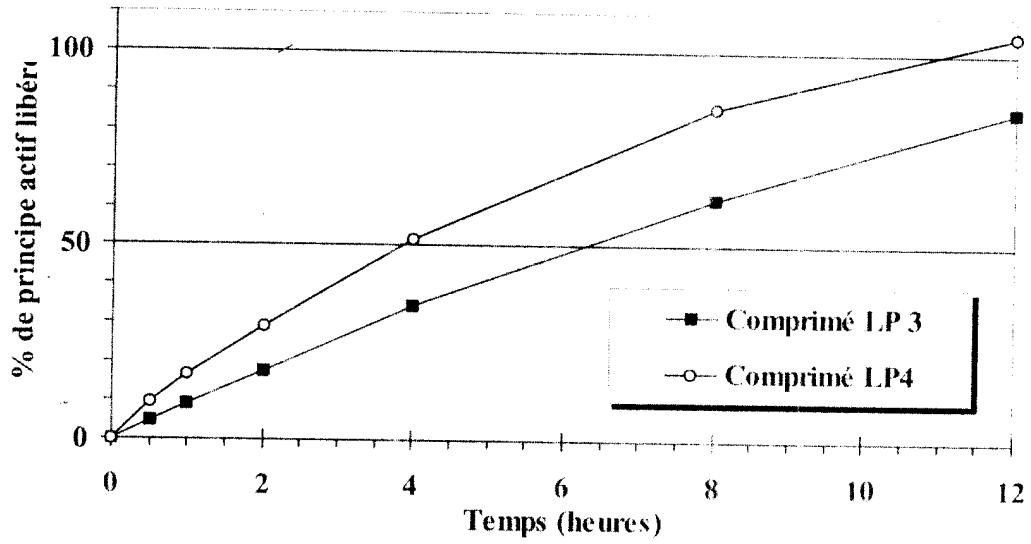
Tableau 2 : Formule unitaire des comprimés (en mg par comprimé)

	Lots	
Constituants	**LP3**	**LP4**
Gliclazide	30	30
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté	79,87	94,91
Maltodextrine (*)	7,01	7,97
Hydroxypropylméthylcellulose	42	26
Stéarate de magnésium	0,8	0,8
Silice colloïdale	0,32	0,32
Masse finale	160	160
Principe actif dissous à 4 h (%)	*35*	*52*

(*) la quantité de maltodextrine correspond à 6 % de la quantité de matière granulée (principe actif + hydrogénophosphate de calcium dihydraté + maltodextrine).

La figure 4 représente les courbes de cinétique de dissolution pour les deux formulations utilisées :

Figure 4 : Cinétique de dissolution in vitro des lots LP3 et LP4



La quantité d'hydroxyproplyméthylcellulose au sein de la matrice hydrophile influence fortement la libération du principe actif.

EXEMPLE 3 :

L'exemple 3 montre l'influence de la qualité de l'hydroxypropylméthylcellulose utilisée sur la cinétique de libération in vitro. Dans chacun des lots, la masse totale d'hydroxypropylméthylcellulose est constante et on fait varier la quantité relative de chacune des hydroxypropylméthylcelluloses de viscosité différente, permettant ainsi d'obtenir un lot à dissolution lente (LP5) et un lot à dissolution rapide (LP7) par rapport au lot de référence (LP6).

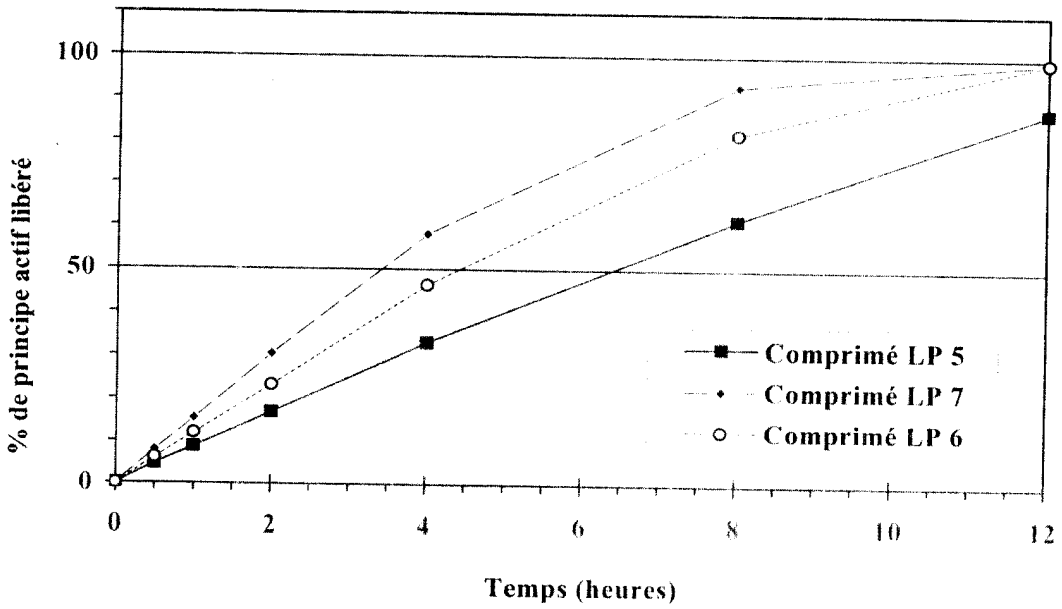
Tableau 3 : Formule unitaire des comprimés (en mg)

Constituants	Lots		
	LP5	LP6	LP7
Gliclazide	30	30	30
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté	83,64	83,64	83,64
Maltodextrine (*)	11,24	11,24	11,24
Hydroxypropylméthylcellulose 4000 cP	24	16	8
Hydroxypropylméthylcellulose 100 cP	10	18	26
Stéarate de magnésium	0,8	0,8	0,8
Silice colloïdale	0,32	0,32	0,32
Masse finale	160	160	160
Principe actif dissous à 4 h (%)	*33*	*46*	*58*

(*) la quantité de maltodextrine correspond à 9 % de la quantité de matière granulée (principe actif + hydrogénophosphate de calcium dihydraté + maltodextrine).

La figure 5 représente les courbes de cinétique de dissolution pour les trois formulations utilisées :

Figure 5 : Cinétique de dissolution in vitro des lots LP5 à LP7

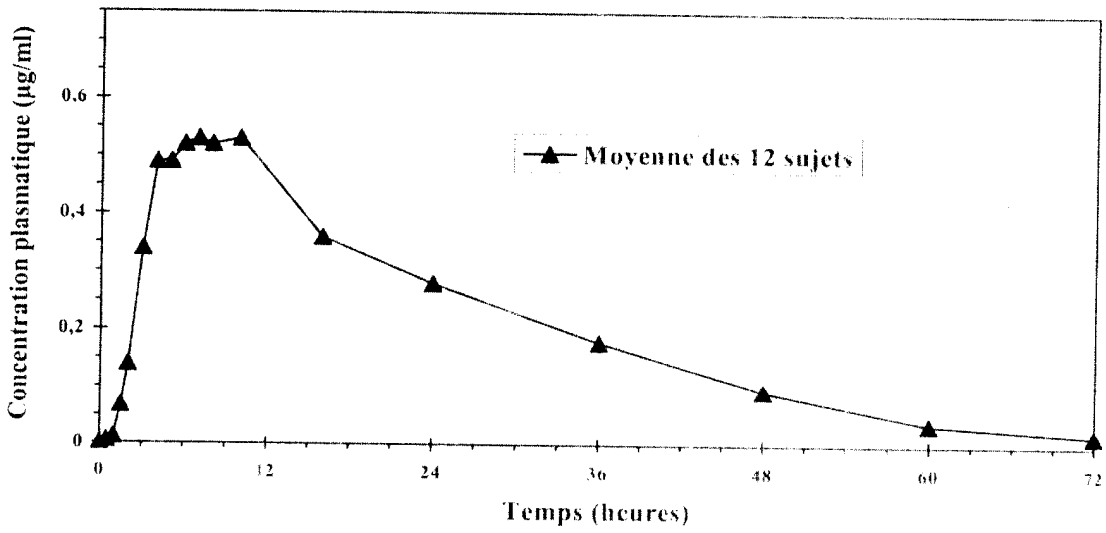


Ces courbes montrent nettement que non seulement la cinétique de dissolution du principe actif est influencée par la quantité globale d'hydroxypropylméthylcellulose utilisée au sein de la matrice hydrophile, mais également par la qualité de l'hydroxypropylméthylcellulose employée.

La cinétique plasmatique de gliclazide est mesurée chez 12 sujets après administration unique de comprimé LP6. La concentration plasmatique moyenne est donnée dans la figure 6.

Figure 6 : Cinétique plasmatique en gliclazide

Moyenne des concentrations plasmatiques en gliclazide (en µg/ml) après administration orale d'un comprimé selon l'invention, dosé à 30 mg de gliclazide chez 12 volontaires sains



Cette courbe montre un profil de dissolution de type matriciel (libération continue du principe actif), avec une cinétique plasmatique monophasique.

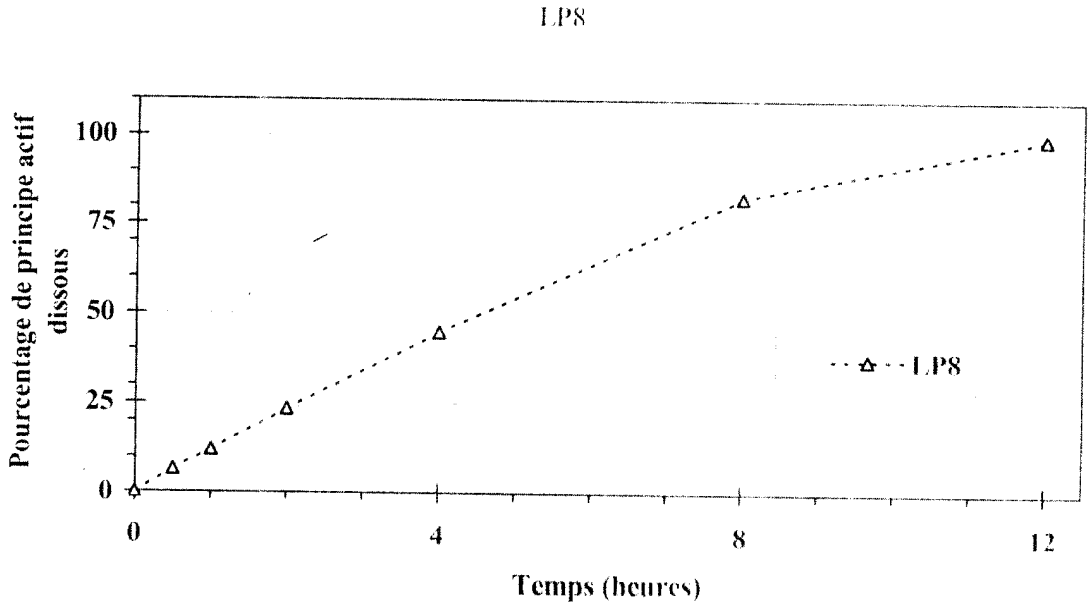
EXEMPLE 4 :

L'exemple 4 montre que la cinétique de libération in vitro, d'un comprimé dosé à 60 mg, est similaire à celle d'un comprimé dosé à 30 mg (lot LP6) pour des comprimés matriciels dosés de façon identique en hydroxypropylméthylcellulose et en maltodextrine.

Tableau 4 : Formule unitaire des comprimés (en mg)

Constituants	Lot LP8
Gliclazide	60
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté	53,64
Maltodextrine	11,24
Hydroxypropylméthylcellulose	34
Silice colloïdale anhydre	0,32
Stéarate de magnésium	0,8
Masse finale	160 mg
Principe actif dissous à 4 h (%)	*45*

Figure 7 : Cinétique de dissolution in vitro du lot LP8



REVENDICATIONS

1- Comprimé matriciel pour la libération prolongée de gliclazide caractérisé en ce qu'il comporte au moins l'association d'un polymère dérivé de la cellulose et d'un sirop de glucose, ladite association permettant le contrôle de la libération prolongée de gliclazide et l'insensibilité aux variations de pH de la cinétique de dissolution du gliclazide.

2- Comprimé matriciel de gliclazide selon la revendication 1 caractérisé en ce que le polymère dérivé de la cellulose est constitué d'au moins une hydroxypropylméthylcellulose.

3- Comprimé matriciel de gliclazide selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 caractérisé en ce que le polymère dérivé de la cellulose est constitué d'un mélange de deux hydroxypropylméthylcellulose de viscosité différente.

4- Comprimé matriciel de gliclazide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que le polymère dérivé de la cellulose est constitué d'un mélange d'hydroxypropylméthylcellulose de viscosité 4000 cP et d'hydroxypropylméthylcellulose de viscosité 100 cP.

5- Comprimé matriciel de gliclazide selon la revendication 1 caractérisé en ce que le sirop de glucose est constitué par de la maltodextrine.

6- Comprimé matriciel de gliclazide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le pourcentage de polymère dérivé de la cellulose est compris entre 10 et 40 % de la masse totale dudit comprimé.

7- Comprimé matriciel de gliclazide selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4 et 6 caractérisé en ce que le pourcentage de polymère dérivé de la cellulose est compris entre 16 et 26 % de la masse totale dudit comprimé.

8- Comprimé matriciel de gliclazide selon l'une quelconque des revendications 1 et 5 caractérisé en ce que le pourcentage de sirop de glucose est compris entre 2 et 20 % de la masse totale dudit comprimé.

9- Comprimé matriciel de gliclazide selon l'une quelconque des revendications 1, 5 et 8 caractérisé en ce que le pourcentage de sirop de glucose est compris entre 4 et 10 % de la masse totale dudit comprimé.

10- Comprimé matriciel de gliclazide selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise de l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté comme diluant.

11- Comprimé matriciel de gliclazide selon l'une quelconque des revendications 1 et 10 caractérisé en ce que le pourcentage de diluant est compris entre 35 et 75 % de la masse totale dudit comprimé.

12- Comprimé matriciel de gliclazide selon l'une quelconque des revendications 1, 10 et 11 caractérisé en ce que le pourcentage de diluant est compris entre 45 et 60 % de la masse totale dudit comprimé.

13- Comprimé matriciel de gliclazide selon la revendication 1 caractérisé en ce que la quantité de gliclazide soit comprise entre 12 et 40 % de la masse totale dudit comprimé.

14- Comprimé matriciel de gliclazide selon l'une quelconque des revendications 1 et 13 caractérisé en ce qu'il contient une quantité totale de gliclazide de 30 mg.

15- Comprimé matriciel de gliclazide selon l'une quelconque des revendications 1 et 13 caractérisé en ce qu'il contient une quantité totale de gliclazide de 60 mg.

16- Comprimé matriciel de gliclazide selon la revendication 1 caractérisé en ce que les pourcentages du polymère dérivé de la cellulose et du sirop de glucose permettent un profil de libération constant du gliclazide pour un pH du milieu de dissolution variant de 6 à 8.

17- Comprimé matriciel de gliclazide selon la revendication 1 caractérisé en ce que les pourcentages du polymère dérivé de la cellulose et du sirop de glucose permettent la libération de 50 % de la quantité totale de gliclazide en un temps compris entre 4 et 6 heures.

18- Comprimé matriciel de gliclazide selon la revendication 1 caractérisé en ce que les pourcentages de polymère dérivé de la cellulose et de sirop de glucose permettent une libération prolongée de gliclazide conduisant à des taux sanguins chez l'homme compris entre 400 et 700 ng/ml, 12 heures au plus après administration unique du comprimé par voie orale.

19- Procédé de préparation d'un comprimé matriciel selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise à la fois une technique de granulation humide et de compression directe comprenant les étapes suivantes :

STADE A :

Mélange du gliclazide, de la maltodextrine et de l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté, puis mouillage de ce mélange au moyen d'eau purifiée. La masse humide préparée est ensuite granulée, séchée puis calibrée, de manière à obtenir un granulé dont les caractéristiques physiques permettent un bon remplissage des matrices d'une machine à comprimer rapide.

STADE B :

Mélange du granulé obtenu au stade A avec l'hydroxypropylméthylcellulose.

STADE C :

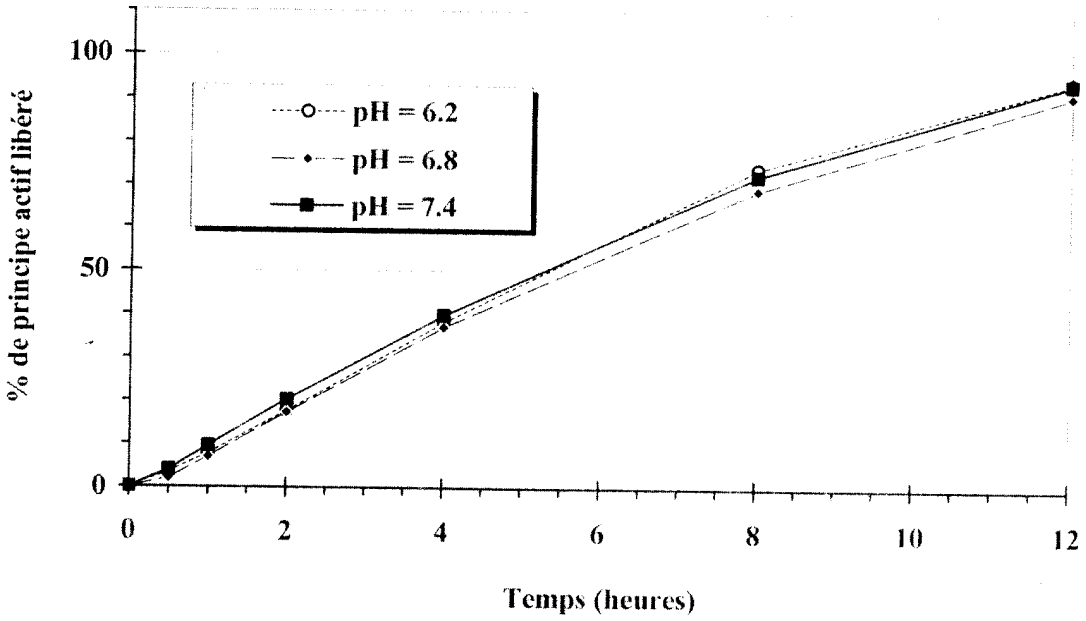
Lubrification du mélange obtenu au stade B avec de la silice colloïdale et du stéarate de magnésium.

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 6 à 10 daN.

20- Comprimé matriciel de gliclazide selon la revendication 1 utile dans le traitement du diabète.

<u>Figure 2</u> : Influence du pH du milieu de dissolution sur le profil de libération du principe actif



ABREGE

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

L'invention concerne un comprimé matriciel pour la libération prolongée de gliclazide qui assure une libération continue et régulière du principe actif, insensible aux variations de pH du milieu de dissolution, après administration par voie orale.