

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 28783 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/455; A61K 47/12;
A61K 9/20**
- (43) Date de publication : **01.08.2007**
-
- (21) N° Dépôt : **29654**
- (22) Date de Dépôt : **05.02.2007**
- (30) Données de Priorité : **08.07.2004 FR 0407590**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2005/001730 05.07.2005**
- (71) Demandeur(s) : **AVENTIS PHARMA S.A., 20, AVENUE RAYMOND ARON F-92160 ANTONY CEDEX (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **NOCENT, Mathieu ; BONHOMME, Thierry**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS CONTENANT DU NICORANDIL, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION**
- (57) Abrégé : Procédé de préparation de compositions contenant du Nicorandil, compositions obtenues par ce procédé et utilisation. La présente invention concerne notamment un procédé de préparation de compositions contenant du Nicorandil, des compositions obtenues par ce procédé, des comprimés obtenus par compression directe, et leur utilisation comme médicament.

RESUME

Procédé de préparation de compositions contenant du Nicorandil, compositions obtenues par ce procédé et utilisation. La présente invention concerne notamment un procédé de préparation de compositions contenant du Nicorandil, des compositions obtenues par ce procédé, des comprimés obtenus par compression directe, et leur utilisation comme médicament.



COMPOSITIONS CONTENANT DU NICORANDIL, PROCEDE DE
PREPARATION ET UTILISATION

La présente invention concerne notamment des compositions contenant du Nicorandil, leur procédé de préparation, des comprimés contenant ces compositions, et leur utilisation comme médicament.

Plus particulièrement, et selon un premier aspect, l'invention concerne une composition contenant du Nicorandil, qui a l'avantage de permettre une simplification importante du procédé industriel de fabrication de comprimés le contenant.

10 Le procédé utilisé actuellement au niveau industriel pour la préparation de comprimés de Nicorandil (DCI) (Ikorel®) passe par une étape de granulation précédant l'étape de formation du comprimé.

Un procédé comprenant une étape de granulation est décrit dans le brevet EP 0230932 B1. Dans ce brevet, les exemples 1, 2, 4, 5, et 6 décrivent des procédés mettant en œuvre une étape de granulation. D'une manière générale, on constate que l'utilisation d'une étape de granulation permet d'obtenir des comprimés ayant une meilleure stabilité que lorsque cette étape est absente (tableaux 1 à 7, exemples 3, 7, 8). C'est d'ailleurs une des raisons pour lesquelles il a été choisi d'utiliser un procédé par granulation pour le produit commercial.

Des excipients commerciaux permettent habituellement d'obtenir des compositions acceptables pour une compression directe. En général, ces excipients sont sous forme granulée, et sont commercialisés sous l'appellation « pour compression directe ». Malheureusement, en raison de problèmes de stabilité inhérents au principe actif, il n'a pas été possible, jusqu'à maintenant, de disposer d'une formulation pour compression directe permettant l'obtention de comprimés suffisamment stables dans le temps. L'exemple 3 du brevet EP 0230932 B1 décrit un procédé dans lequel, lors d'une première étape, le principe actif est mélangé à de l'acide stéarique, puis le mélange est micronisé. Toutefois, la stabilité des compositions obtenues n'est pas satisfaisante (tableau 3, page 5 : 97,3 % après 3 mois à 40°C, 0 % d'humidité résiduelle).

X

A titre de comparaison, l'exemple 2 (99,4 %) est celui qui a la stabilité la plus proche de la composition commerciale.

5 Dans EP 0230932 B1, page 2, lignes 32-36, il est écrit qu'une solution acceptable au problème de stabilité des comprimés peut être obtenue par le mélange entre du Nicorandil et un acide ou alcool aliphatique saturé. Toutefois, cette solution ne donne pas pleinement satisfaction, comme on peut le constater à la lecture des résultats de mesure de stabilité, discutés précédemment.

10 Contre toute attente, il a été trouvé qu'il est possible d'obtenir une composition pour compression directe qui ait une stabilité équivalente à la meilleure composition obtenue via une étape de granulation, qui est la composition commerciale.

15 Cette composition pour compression directe comprend du principe actif (Nicorandil) et un acide aliphatique supérieur saturé ou un alcool supérieur saturé non micronisé. Un acide aliphatique supérieur saturé ou un alcool supérieur saturé acceptable doit être solide à température ambiante, c'est à dire à une température proche de 20 à 25°C. Des acides ou alcools aliphatiques supérieurs saturés préférés seront encore solides à une température voisine de 40°C, de préférence de 50°C.

20 Des acides aliphatiques saturés particulièrement préférés peuvent être choisis parmi l'acide palmitique et l'acide stéarique.

Des alcools aliphatiques saturés particulièrement préférés peuvent être choisis parmi les alcools hexadécanoïques et octadécanoïques, de préférence l'hexadécan-1-ol et l'octadécan-1-ol.

25 Une composition selon l'invention comprend avantageusement (i) du Nicorandil, et (ii) un lubrifiant choisi parmi un acide aliphatique supérieur saturé et ses sels et/ou alcool supérieur saturé, solide à température ambiante, dans laquelle le lubrifiant n'est pas micronisé.

Un lubrifiant préféré est de l'acide stéarique.

30 Une composition selon l'invention peut en outre comprendre un désintégrant et un diluant.

Un désintégrant préféré est du croscarmellose sodique.

Un diluant préféré est du mannitol.

5 Une composition selon l'invention comprend avantageusement, en poids, 10 % de Nicorandil, et un lubrifiant, solide à température ambiante, non micronisé.

Une composition selon l'invention comprend de préférence 8 % d'acide stéarique non micronisé.

Une composition selon l'invention comprend avantageusement un désintégrant, de préférence 5 % de croscarmellose sodique.

10 Une composition selon l'invention comprend avantageusement un diluant, de préférence du mannitol, en particulier 76 % en poids.

Selon un second aspect, l'invention concerne un procédé de préparation d'une composition selon son premier aspect.

15 En particulier, le procédé de préparation selon le second aspect de l'invention comprend une première étape dans laquelle, en poids, 30 parties de Nicorandil, 15 parties de croscarmellose sodique, 35 parties de mannitol et 3 parties d'amidon de maïs sont mélangées pour former un premier pré-mélange.

Le premier pré-mélange est, de préférence, calibré.

20 Le procédé selon l'invention peut comprendre en outre une deuxième étape dans laquelle le premier pré-mélange calibré est mélangé à 193 parties en poids de mannitol pour former un deuxième pré-mélange.

25 Le procédé selon l'invention peut comprendre en outre une troisième étape dans laquelle le deuxième pré-mélange est mélangé à 24 parties en poids d'acide stéarique non micronisé.

Selon un troisième aspect, l'invention concerne une composition pour compression directe, obtenue par un procédé selon son second aspect.

Selon un quatrième aspect, l'invention concerne un procédé de préparation d'un comprimé comprenant du Nicorandil, comprenant une première étape (i) dans laquelle une composition pour compression directe selon son troisième aspect est disposée dans une empreinte d'un moule, comprenant une
 5 seconde étape (ii) dans laquelle une contre-empreinte du moule est appliquée contre l'empreinte de sorte que la composition pour compression directe est captive dans une enceinte de volume V1 du moule, et comprenant en outre une troisième étape (iii) dans laquelle le volume V1 du moule est réduit à un volume V0 inférieur au volume V1 par compression jusqu'à
 10 l'obtention d'un comprimé.

Le procédé selon son quatrième aspect comprend avantageusement une quatrième étape (iv), dans laquelle l'empreinte et la contre-empreinte sont disjointes et le comprimé est extrait de l'enceinte.

Selon un cinquième aspect, l'invention concerne un comprimé obtenu selon
 15 son quatrième aspect.

Selon un sixième aspect, l'invention concerne un conditionnement pour comprimés selon le cinquième aspect acceptable, en particulier un blister ou un flacon.

Les avantages de l'invention seront plus particulièrement illustrés par
 20 l'exemple suivant :

Une composition acceptable comprenant du Nicorandil selon l'état de la technique peut être préparée comme suit :

1) Composition commerciale :

Nom des composants	Formule théorique Centésimale (%)	Unité Opératoire (kg)
Nicorandil	10,00	24,10

Croscarmellose sodique	5,00	12,00
Mannitol 200 SD	76,00	183,14
Amidon de maïs	1,00	2,40
Acide stéarique micronisé	8,00	19,46
Unité opératoire	100	241,10 soit 2 411 000 comprimés d'Ikorel 10mg ou 1 205 500 comprimés d'Ikorel 20mg

Tableau 1

2) Procédé de préparation de l'état de la technique (procédé commercial) :

Phase 1 : Préparation du granule neutre Ikorel (tableau 2, ci-après)

A

Tableau 2

Matières	Quantités	Opérations
- Mannitol simple	430,379 kg	PESEE DES MATIERES PREMIERES
- Amidon de maïs	5,640 kg	
- Acide stéarique	33,981 kg	
- Mannitol + Acide stéarique	464,360 kg	MELANGE et PRECHAUFFAGE
- Eau purifiée froide	7,527 kg	PREPARATION DE LA SOLUTION DE MOUILLAGE
- Eau purifiée en ébullition	82,735 kg	
- Amidon de maïs	5,640 kg	
N.A	470 kg	GRANULATION
N.A	470 kg	SECHAGE ET RE- FROIDISSEMENT
N.A	Environ 470 kg	CALIBRAGE
N.A	400 kg (élimination du surplus)	CHARGEMENT EN CONTAINER

A

Phase 2 : Fabrication des comprimés d'Ikorel

Matières	Quantités	Opérations
- Nicorandil - Acide stéarique - Croscarmellose sodique	24,10 kg 5,00 kg 12,00 kg	PESEE DES MATIERES PREMIERES
- Nicorandil - Grain Neutre Ikorel	24,10 kg 80,00 kg	PREMELANGE
- Prémélange Nicorandil / Grain Neutre - Acide stéarique - Croscarmellose sodique	104,10 kg 5,00 kg 12,00 kg	CALIBRAGE
- Prémélange calibré - Grain Neutre Ikorel	121,10 kg 120,00 kg	MELANGE FINAL
- Mélange final	241,10 kg	REFROIDISSEMENT DU MELANGE FINAL
- Mélange final	241,10 kg	COMPRESSION

Tableau 3

Une composition acceptable comprenant du Nicorandil selon l'invention peut être préparée comme suit :

X

1) Composition selon l'invention.:

Nom des composants	Formule théorique Centésimale (%)	Unité Opératoire (kg)
Nicorandil	10,00	30,00
Croscarmellose sodique	5,00	15,00
Mannitol 200 SD	76,00	228,00
Amidon de maïs	1,00	3,00
Acide stéarique non micronisé	8,00	24,00
<u>UNITE OPERATOIRE</u>	100	300,00 soit 3 000 000 comprimés d'lkorel 10mg ou 1 500 000 comprimés d'lkorel 20mg

Tableau 4

2) Procédé de préparation selon l'invention :

MATIERES	Quantités	Opérations
- Nicorandil - Croscarmellose sodique - Mannitol 200 SD - Mannitol 200 SD - Amidon de maïs - Acide stéarique non micronisé	30,00 kg 15,00 kg 193,00 kg 35,00 kg 3,00 kg 24,00 kg	PESEES
- Nicorandil - Croscarmellose sodique - Mannitol 200 SD - Amidon de maïs	30,00 kg 15,00 kg 35,00 kg 3,00 kg	PRE-MELANGE 1
- Pré-mélange 1	83,00 kg	CALIBRAGE

- Pré-mélange 1 calibré +	83,00 kg	PRE-MELANGE 2
- Mannitol 200 SD	193,00 kg	
- Pré-mélange 2 +	276,00 kg	MÉLANGE FINAL
- Acide stéarique non micronisé	24,00 kg	
- Mélange final	300,00 kg	REFROIDISSEMENT DU MÉLANGE FINAL
- Mélange final	300,00 kg	COMPRESSION

Tableau 5

Comparaison entre la stabilité de la composition commerciale et de la composition selon l'invention lorsque les compositions sont sous forme de comprimés en vrac, stockés en minibag:

5 1) Composition commerciale :

Date d'échantillonnage	Teneur en eau (%)	Nicorandil (mg/comprimé)	Impuretés (µg/comprimé)	Valeur de dissolution (UV, en %)
t = 0	0,2	9,7	12	98
1 mois	0,2	9,7	47	102
2 mois	0,4	9,8	74	104
3 mois	0,3	9,7	102	102
4 mois	0,3	9,5	141	101
5 mois	0,3	9,7	175	101

Tableau 6

2) Composition selon l'invention :

Date d'échantillonnage	Teneur en eau (%)	Nicorandil (mg/comprimé)	Impuretés ($\mu\text{g}/\text{comprimé}$)	Valeur de dissolution (UV, en %)
t = 0	0,3	10,0	43	108
1 mois	0,1	9,9	52	103
2 mois	0,2	9,8	75	103
3 mois	0,1	9,6	101	103
4 mois	0,1	9,7	101	99
5 mois	0,1	9,7	124	98

Tableau 7

Discussion :

5 Les comprimés en vrac obtenus par le procédé selon l'invention sont plus stables que les comprimés commerciaux.

Les teneurs en eau, facteur important de stabilité, sont systématiquement plus faibles pour le lot de produit obtenu via le procédé selon l'invention.

Les quantités de Nicorandil sont aussi stables dans le temps pour les comprimés selon l'invention que pour les comprimés commerciaux.

10 On note des valeurs d'impuretés plus élevées à t = 0 pour les comprimés selon l'invention par rapport aux comprimés commerciaux. Toutefois, l'augmentation du taux d'impuretés est plus lente au cours du temps pour les comprimés selon l'invention. Ainsi, à cinq mois, des valeurs d'impuretés hors-normes sont obtenues pour le lot commercial, ce qui n'est pas le cas du lot
15 selon l'invention.

Enfin, les valeurs de dissolution sont stables dans les deux cas.

Stabilité comparée des comprimés en fonction des conditions de stockage, à 6 mois, 40°C, 75 % HR, en blisters :

	Nicorandil (mg/comprimé)	Impuretés (µg/comprimé)
Lot 20 CMP		
T0	9,9	30
T 3mois	8,3	1499
T 6mois	7,2	2670
Lot 21 CMP		
T0	10,0	33
T 3mois	7,7	2492
T 6mois	5,0	2665
Lot 22 CMP		
T0	9,9	24
T 3mois	7,9	1834
T 6mois	6,9	2336
Lot LOP107 CD		
T0	10,0	43
T 3mois	8,0	1548
T 6mois	7,1	2319

Tableau 14

Les lots 20, 21, et 22 CMP sont obtenus par le procédé commercial actuel. Le
 5 lot LOP107 CD est un lot obtenu par le procédé selon l'invention, décrit plus haut.

Les figures 1 à 3 sont des représentations graphiques de l'évolution de la
 teneur en Nicorandil en fonction du temps, pour, respectivement des
 comprimés conservés en blisters à 25°C, 60 % HR ; 30°C, 65 % HR ; et
 10 40°C, 75 % HR ; ces dernières correspondant aux valeurs présentées dans le
 tableau 14.

Les figures 4 à 6 sont des représentations graphiques de l'évolution de la
 teneur en impuretés en fonction du temps, pour, respectivement des
 comprimés conservés en blisters à 25°C, 60 % HR ; 30°C, 65 % HR ; et
 15 40°C, 75 % HR ; ces dernières correspondant aux valeurs présentées dans le
 tableau 14.

Discussion :

Que ce soit à 25°C, 60 % HR, ou à 30°C, 65 % HR à t = 6 mois, la teneur en principe actif du lot obtenu par le procédé selon l'invention est équivalente à celle mesurée dans les lots obtenus par le procédé actuel. Il en est de même pour les concentrations en impuretés.

A 40°C, 75 % HR, à t = 6 mois, la teneur en principe actif du lot obtenu par le procédé selon l'invention est meilleure ou équivalente à celle mesurée dans les lots obtenus par le procédé actuel. Il en est de même pour les concentrations en impuretés.

10 Conclusion :

Les comprimés en vrac, fabriqués selon le procédé par compression directe, et stockés en minibag, sont plus stables que les comprimés commerciaux.

De cette étude additionnelle, il apparaît que les comprimés selon l'invention présentent des qualités de stabilité tout à fait remarquables vis-à-vis des comprimés selon le procédé actuel. Il est nécessaire de rappeler que les conditions de stabilité considérées ici sont des conditions drastiques pour ce produit, pour lequel des conditions strictes de conservation sont préconisées (température < 25°C).

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant (i) du Nicorandil, et (ii) un lubrifiant choisi parmi un acide aliphatique supérieur saturé et ses sels et/ou alcool supérieur saturé, solide à température ambiante, caractérisée en ce que le lubrifiant
5 n'est pas micronisé.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le lubrifiant est de l'acide stéarique.
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un désintégrant et un diluant.
- 10 4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le désintégrant est du croscarmellose sodique.
5. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le diluant est du mannitol.
6. Composition comprenant, en poids, 10 % de Nicorandil, et un
15 lubrifiant, solide à température ambiante, non micronisé.
7. Composition selon la revendication 6, comprenant 8 % d'acide stéarique non micronisé.
8. Composition selon la revendication 6, comprenant en outre un désintégrant.
- 20 9. Composition selon la revendication 8, comprenant 5 % de croscarmellose sodique.
10. Composition selon la revendication 6, comprenant en outre un diluant.
11. Composition selon la revendication 10, comprenant 76 % de mannitol.
12. Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des
25 revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend une première étape dans laquelle, en poids, 30 parties de Nicorandil, 15 parties de croscarmellose sodique, 35 parties de mannitol et 3 parties d'amidon de maïs sont mélangées pour former un premier pré-mélange.



13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce le premier pré-mélange est calibré.
14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il comprend une deuxième étape dans laquelle le premier pré-mélange calibré est
5 mélangé à 193 parties en poids de mannitol pour former un deuxième pré-mélange.
15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il comprend une troisième étape dans laquelle le deuxième pré-mélange est mélangé à 24 parties en poids d'acide stéarique non micronisé.
- 10 16. Composition pour compression directe, obtenue par un procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 15.
- 15 17. Procédé de préparation d'un comprimé comprenant du Nicorandil, caractérisé en ce qu'il comprend une première étape (i) dans laquelle une composition pour compression directe selon la revendication 16 est disposée, à température ambiante, dans une empreinte d'un moule, en ce qu'il comprend une seconde étape (ii) dans laquelle une contre-empreinte du moule est appliquée contre l'empreinte de sorte que la composition pour compression directe est captive dans une enceinte de volume V1 du moule, et en ce qu'il comprend en outre une troisième étape (iii) dans laquelle le
20 volume V1 du moule est réduit à un volume V0 inférieur au volume V1 par compression jusqu'à l'obtention d'un comprimé.
18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il comprend en outre une quatrième étape (iv), dans laquelle l'empreinte et la contre-empreinte sont disjointes et le comprimé est extrait de l'enceinte.
- 25 19. Comprimé obtenu selon la revendication 18.

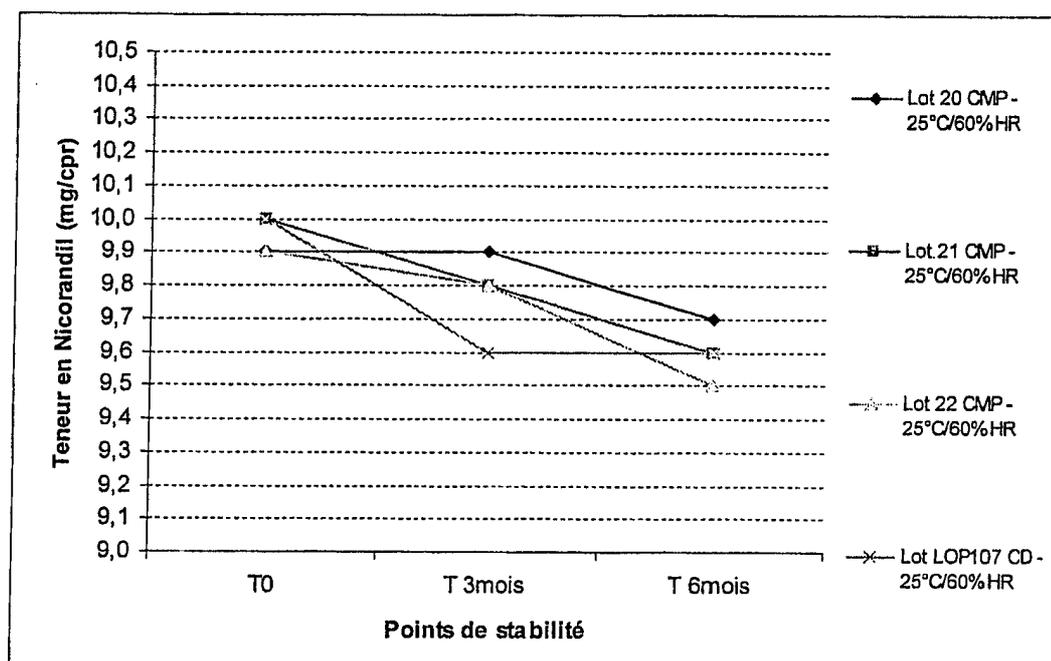


Figure 1

Concentration en Nicorandil en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 25°C, 60 % HR

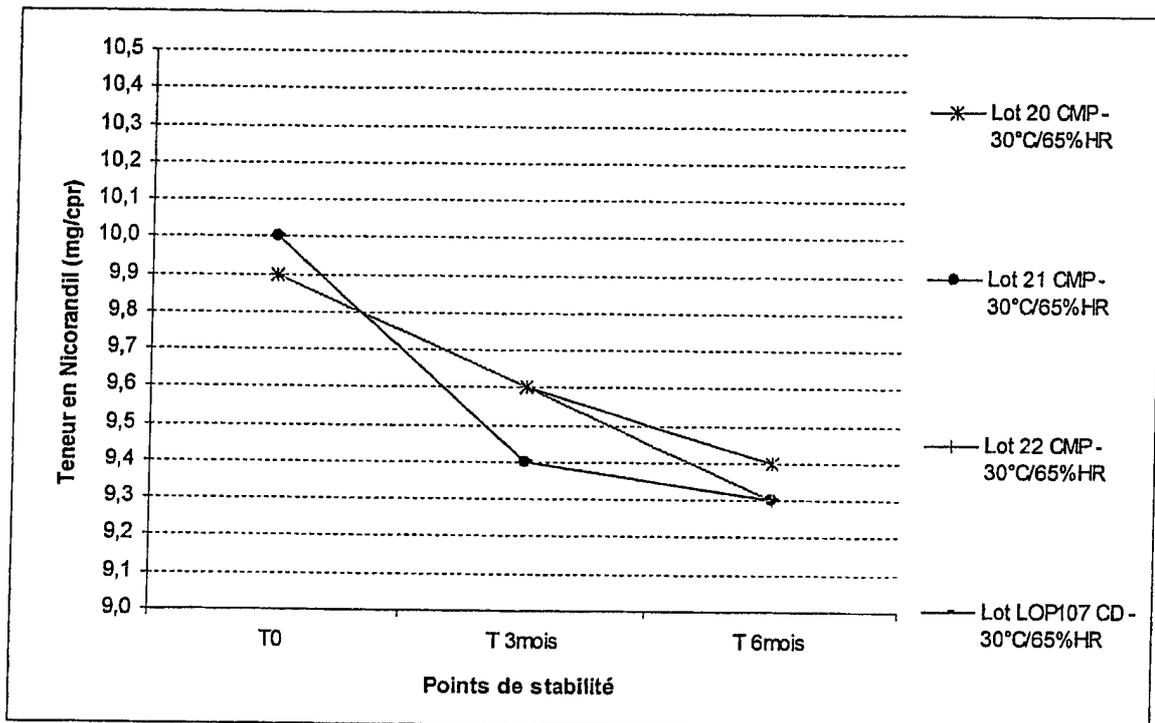


Figure 2

Concentration en Nicorandil en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 30°C, 65 % HR

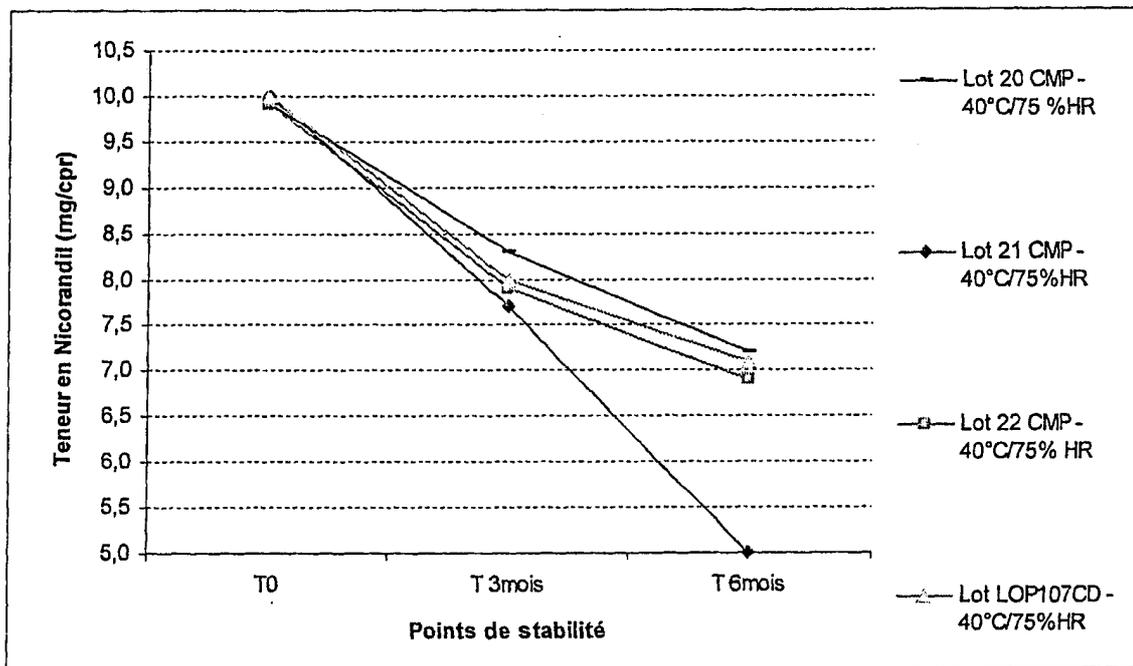


Figure 3

Concentration en Nicorandil en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 40°C, 75 % HR

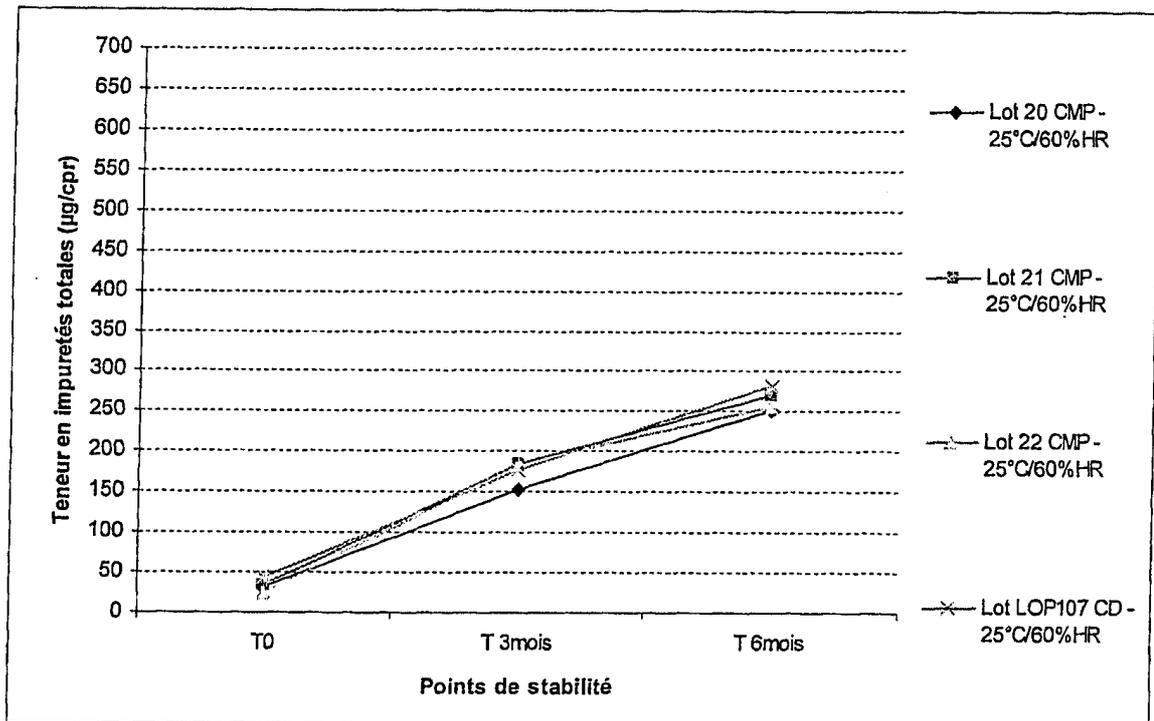


Figure 4

Concentration en impuretés en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 25°C, 60 % HR

A

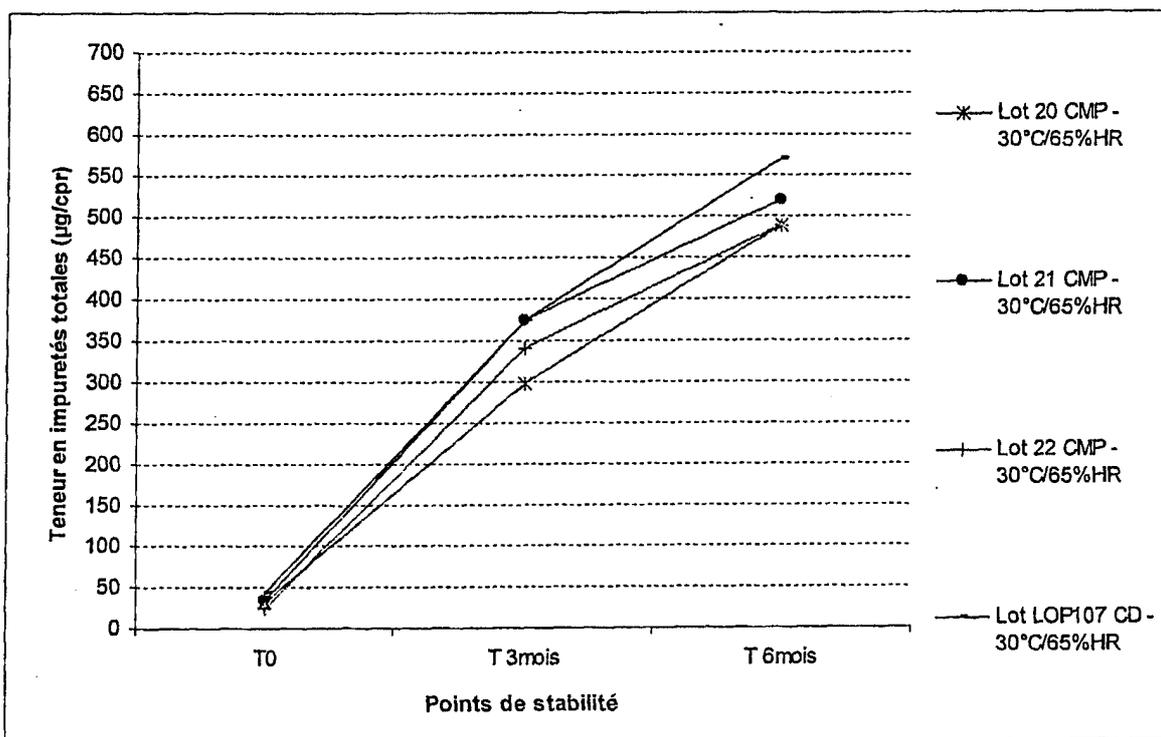


Figure 5

Concentration en impuretés en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 30°C, 65 % HR

Handwritten signature

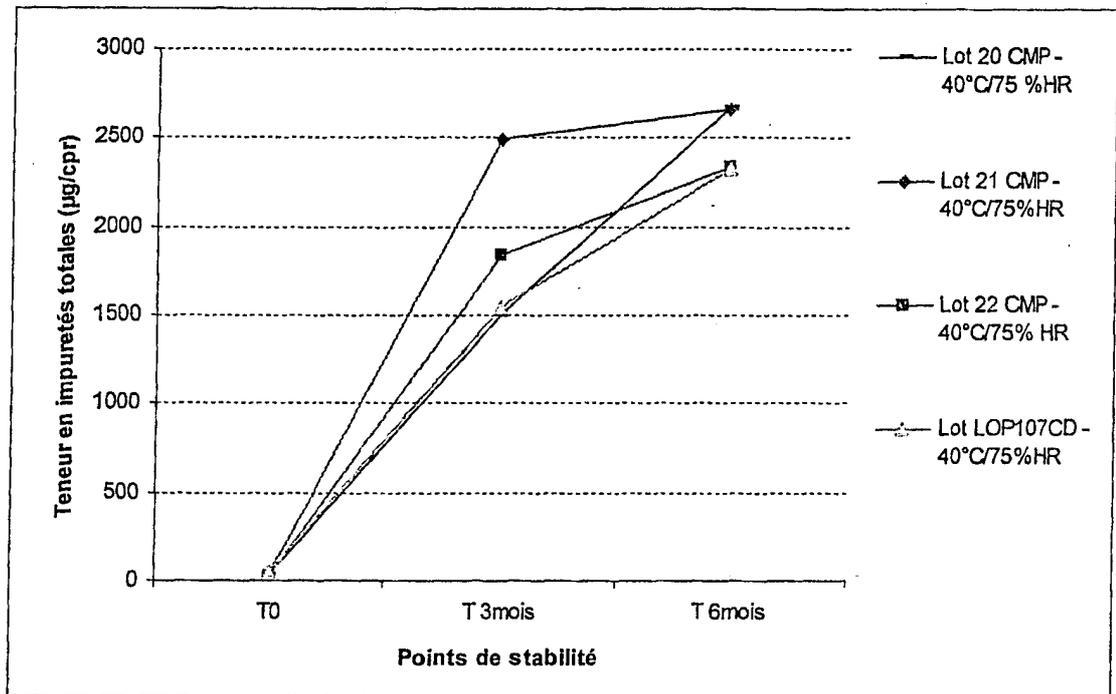


Figure 6

Concentration en impuretés en fonction du temps pour des lots stockés en blisters à 40°C, 75 % HR

Q