

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 28862 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/517; A61K 9/20**  
(43) Date de publication : **03.09.2007**

---

(21) N° Dépôt : **29756**

(22) Date de Dépôt : **14.03.2007**

(30) Données de Priorité : **19.08.2004 FR 0408986**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2005/002092 17.08.2005**

(71) Demandeur(s) : **SANOFI-AVENTIS, 174 AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS (FR)**

(72) Inventeur(s) : **ALAUX, Gérard ; CHOUIN, Estelle**

(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOUS FORME DE COMPRIME A RESIDENCE GASTRIQUE CONTENANT UN PRINCIPE ACTIF**

(57) Abrégé : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOUS FORME D'UN COMPRIMÉ MATRICIEL À RÉSIDENCE GASTRIQUE, COMPRENANT UN PRINCIPE ACTIF, CARACTÉRISÉE EN CE QU' AU CONTACT AVEC UN MILIEU REPRÉSENTATIF DU FLUIDE GASTRIQUE , ELLE AUGMENTE APRÈS QUINZE MINUTES EN VOLUME, D'UN TAUX DE GONFLEMENT D'AU MOINS 200%.

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOUS FORME DE COMPRIME A  
RESIDENCE GASTRIQUE CONTENANT UN PRINCIPE ACTIF

5

SANOFI-AVENTIS

Abrégé descriptif

10 Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel à résidence gastrique, comprenant un principe actif, caractérisée en ce qu'au contact avec un milieu représentatif du fluide gastrique, elle augmente après quinze minutes en volume, d'un taux de gonflement d'au moins 200%.



COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOUS FORME DE COMPRIME A  
RESIDENCE GASTRIQUE CONTENANT UN PRINCIPE ACTIF

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique sous  
5 forme de comprimé, contenant un principe actif, utilisable pour une administration  
une fois par jour.

Les formes pharmaceutiques à libération prolongée classiques  
conviennent difficilement pour certains principes actifs qui présentent une fenêtre  
10 d'absorption dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal, c'est-à-dire qui  
sont absorbés au niveau de l'estomac, des parties hautes de l'intestin grêle,  
duodénum, jéjunum et ilium, et moins ou peu au niveau colonique. Effectivement,  
l'unité d'administration classique libère la substance active tout au long de son  
passage dans le tractus gastro-intestinal et non pas uniquement dans la partie où  
15 l'absorption du principe actif est maximale.

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique sous  
forme de comprimé contenant un principe actif, utilisable pour une administration  
une fois par jour, remédiant aux inconvénients mentionnés ci-dessus.

20

L'invention est caractérisée par le fait qu'au contact avec le fluide  
gastrique, la composition pharmaceutique augmente rapidement son volume. Il  
est effectivement clairement avantageux que cette composition augmente son  
volume non seulement considérablement mais aussi très rapidement, dès qu'elle  
25 entre au contact du fluide gastrique. Ceci permet d'assurer un temps de séjour  
plus long de cette composition pharmaceutique dans l'estomac, d'éviter une  
vidange gastrique prématurée et d'assurer ainsi que la plus grande partie du  
principe actif contenue dans la composition pharmaceutique, soit libérée et  
absorbée dans la portion du tractus gastro-intestinal où la capacité d'absorption  
30 est la plus élevée.

Un objet de l'invention consiste en une composition pharmaceutique sous

forme d'un comprimé matriciel, comprenant un principe actif, et permettant une libération prolongée de ce dernier, qui après quinze minutes au contact avec un milieu représentatif du fluide gastrique augmente rapidement en volume, d'un taux de gonflement d'au moins 200%, plus particulièrement d'au moins 250%.

5

On entend par comprimé matriciel une composition pharmaceutique pour administration orale renfermant une substance active dispersée uniformément dans un ou des excipients appropriés qui, après compression, permettent la formation d'une matrice capable de contrôler la libération du principe actif.

10

On entend par milieu représentatif du fluide gastrique, une solution aqueuse 0,01M en acide chlorhydrique et 0,1M en chlorure de sodium à 37°C.

Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par mesure de l'épaisseur et du diamètre du comprimé sec et du comprimé resté quinze minutes en immersion dans le milieu représentatif du fluide gastrique et ce à l'aide d'un instrument de mesure adapté. Le taux de gonflement (en pourcent) peut ainsi être exprimé en épaisseur, diamètre ou volume, selon les formules suivantes :

20 Taux de gonflement en épaisseur :

$$((E_{p_{15}} - E_{p_{10}}) / E_{p_{10}}) \times 100$$

$E_{p_{10}}$  = Epaisseur du comprimé à T0

$E_{p_{15}}$  = Epaisseur du comprimé à 15 minutes.

25

Taux de gonflement en diamètre:

$$((D_{15} - D_{10}) / D_{10}) \times 100$$

$D_{10}$  = Diamètre du comprimé à T0

$D_{15}$  = Diamètre du comprimé à 15 minutes.

30

Taux de gonflement en volume:

$$\frac{(V_{t15} - V_{t0})}{V_{t0}} \times 100$$

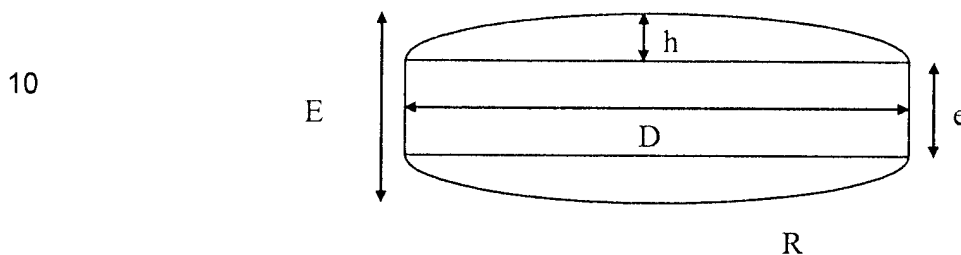
$V_{t0}$  = Volume du comprimé à T0

$V_{t15}$  = Volume du comprimé à 15 minutes.

le volume du comprimé étant calculé selon la formule suivante :

- pour un comprimé bombé :

$$V = \left( \frac{\pi \times D^2 \times e}{4} \right) + \pi \times h \times \left( \frac{D^2}{4} + \frac{h^2}{3} \right)$$



Où  $D$  est le diamètre du comprimé,  $e$  représente l'épaisseur de la tranche du comprimé,  $h$  représente la demi-différence entre l'épaisseur totale du comprimé et l'épaisseur de la tranche et  $R$  représente le rayon de courbure du comprimé.

- pour un comprimé dont le rayon de courbure est égal au diamètre (par exemple, format 10R10 mm, 12R12 mm, etc.) :

$$V = \left( \frac{\pi \times D^2 \times e}{4} \right) + 0,0359 \times \pi \times D^3$$

Où  $e = E - 0,28D$ .

Selon un aspect de l'invention, la composition pharmaceutique se présente sous forme d'un comprimé matriciel monophasé.

Selon un autre aspect de l'invention, la composition pharmaceutique se présente sous forme d'un comprimé matriciel ayant au moins deux phases.

Selon un autre aspect de l'invention, la composition pharmaceutique peut comprendre un ou plusieurs principes actifs dans une ou plusieurs phases. La composition pharmaceutique comprendra plus particulièrement un ou deux

principes actifs.

On entend par phase un mélange homogène d'un ou plusieurs excipients, sous forme de poudre ou de granulé, pouvant contenir un principe actif.

5

Une composition pharmaceutique selon l'invention comprenant deux ou plusieurs phases peut se présenter sous forme d'un comprimé multi-couche (bi-couche, tri-couche, ..), plus particulièrement bi-couche, ou sous forme d'un noyau recouvert d'une ou plusieurs phases.

10

Selon un autre objet, l'invention consiste en une composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel à résidence gastrique comprenant un principe actif, et au moins une phase contenant, au moins, en tant qu'excipients:

- 15
- a) de la povidone et/ ou acétate de polyvinyle dans des proportions allant de 30 à 80% en poids de la phase,
  - b) de la crospovidone dans des proportions allant de 5 à 25% en poids de la phase et
  - c) du carbomer dans des proportions allant de 5 à 40% en poids de la
- 20 phase.

Alternativement, selon un autre objet de l'invention, la crospovidone peut être remplacée ou associée à un autre superdésintégrant tel que l'hydroxypropylcellulose faiblement substitué (L-HPC), le carboxyméthyl amidon sodique et/ou la croscarmellose sodique.

25

Le comprimé matriciel selon l'invention a pour avantage de gonfler très rapidement au contact des fluides gastriques. Effectivement, la présence des excipients a), b) et c) dans les proportions selon l'invention permet d'obtenir une

30 synergie de gonflement. Le comprimé pourrait ainsi résider plusieurs heures au niveau de l'estomac.

Lorsque le composé matriciel comprend au moins deux phases, une ou plusieurs des phases peut comprendre un principe actif. D'autre part, chaque phase peut avoir une composition identique ou différente en excipients d'une autre phase, étant entendu qu'au moins une des phases comprend les excipients a), b) et c) dans les proportions telles qu'indiquées selon l'invention. Lorsqu'une des phases ne comprend pas les excipients a), b) et c), chacun dans les proportions telles qu'indiquées selon l'invention, l'homme du métier pourra déterminer sa composition en fonction des besoins biopharmaceutiques, tels que contrôle de la libération du principe actif, augmentation du taux de gonflement.

10

Les excipients povidone et acétate de polyvinyle ou le mélange povidone/acétate de polyvinyle se trouvent dans le commerce ou plus particulièrement le mélange est choisi parmi ceux commercialisés sous la dénomination Kollidon® SR.

15

La povidone et/ou l'acétate de polyvinyle se trouvent en une quantité allant de 30 à 80% en poids de la phase le contenant et plus particulièrement de 30 à 65%.

20

La crospovidone est un homopolymère réticulé de *N*-vinyl-2-pyrrolidinone de poids moléculaire supérieur à 1 000 000DA. Ce polymère appartient à la catégorie des superdésintégrants, capables de capter rapidement et intensément le liquide environnant. A titre d'exemple, on peut citer la crospovidone vendue dans le commerce sous le nom de Kollidon® CL (BASF) ou Plasdone® XL (ISP).

25

L'hydroxypropylcellulose est un hydroxypropyl ether de cellulose faiblement substitué, insoluble dans l'eau et les alcools mais capable de gonfler dans ces solvants. A titre d'exemple, on peut citer le grade L-HPC LH-11 fourni par Shin Etsu.

30

Le carboxyméthyl amidon sodique ou glycolate d'amidon sodique est le sel de sodium d'un ether carboxyméthylé d'amidon. Il en existe trois grades, A, B et

C, qui diffèrent par leur contenu en sodium. A titre d'exemple, on peut citer le glycolate d'amidon sodique vendu sous la dénomination commerciale Primojel® (Avebe) ou Explotab® (JRS Pharma).

5 La croscarmellose sodique est un polymère cellulosique obtenu par réticulation de la carmellose sodique. A titre d'exemple, on peut citer l'Ad-Di-Sol® (FMC).

10 La crospovidone ou les superdésintégrants, tels que hydroxypropylcellulose faiblement substituée, carboxyméthyl amidon sodique ou glycolate d'amidon sodique, croscarmellose sodique, se trouvent en une quantité allant de 5 à 25% en poids de la phase les contenant et plus particulièrement de 10% à 25%.

15 Le carbomer est un polymère d'acide acrylique réticulé par un éther allylique de saccharose ou de pentaérythritol ayant un poids moléculaire très élevé (de l'ordre du million). A titre d'exemple, on peut citer le Carbopol® 974 ou le Carbopol® 71G (NOVEON), plus particulièrement le Carbopol® 71G qui permet d'obtenir des dispersions aqueuses ayant une viscosité comprise entre  
20 4000 et 11000 cps (dispersion à 0,5%). Le carbomer se trouve dans le comprimé ou dans une phase dans des proportions en une quantité allant de 5 à 40% en poids respectivement du comprimé ou de la phase et plus particulièrement de 10 à 35%.

25 Selon un autre objet de l'invention, les excipients a), b) et c) se trouvent respectivement dans des quantités de 40 à 70% pour la povidone et/ou l'acétate de polyvinyle, 10 à 20% pour la crospovidone et 10 à 30% pour le carbomer.

Le comprimé peut comprendre également tout excipient adéquat et  
30 nécessaire à la fabrication du comprimé, tel que :

- des diluants, solubles ou insolubles, (cellulose microcristalline, lactose, mannitol, phosphate dicalcique,...), plus particulièrement les diluants insolubles



tels que la cellulose microcristalline, en une quantité allant de 5 à 30 % en poids de la phase le contenant ;

- des lubrifiants (stéarate de magnésium, talc, huile de ricin hydrogénée, PEG 6000, béhénate de glycérol, acide stéarique,...) et
- 5 - des agents d'écoulement (silice colloïdale, silice précipitée,...).

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent par exemple être utiles pour les benzamides et les  $\alpha$ 1-antagonistes, ainsi que les principes actifs suivants : le captopril, le furosémide, l'acide ursodesoxycholique, 10 l'amoxicilline, le (+)- $\alpha$ -aminométhyl-2-méthoxysulfonamidobenzène-méthanol (divulgué dans la demande de brevet EP 842 148 à l'exemple 3.6) ou le 3'- (2-amino-1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide (NS 49).

Les benzamides sont en particulier le métoclopramide, le véralipride, l'alizapride, 15 le clébopride et plus particulièrement en l'amisulpride, le tiapride, le sulpiride et leurs sels.

Les  $\alpha$ 1-antagonistes sont en particulier la térazosine et l'alfuzosine ainsi que leurs sels, en particulier le chlorhydrate d'alfuzosine. Ils sont destinés notamment au 20 traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Le captopril est utilisé notamment pour le traitement de l'hypertension, le furosémide comme diurétique, l'amoxicilline et ses sels comme antibiotique, et l'acide ursodesoxycholique et ses sels est utilisé pour le traitement des 25 cholélithiases, désordres hépatiques et syphilis.

Au sens de la présente invention, les différents énantiomères ou diastéréoisomères des différents principes actifs ou familles de principes actifs (benzamides,  $\alpha$ 1-antagonistes) sont également couverts, y compris leurs 30 mélanges, en particulier leurs mélanges racémiques, mais également leurs sels.

Parmi les principes actifs qui conviennent plus particulièrement aux compositions selon l'invention, on peut citer le (D)-tartrate d'amisulpride, le (S)- (-)-amisulpride, le (D)-tartrate du (S)- (-)-amisulpride, le chlorhydrate de tiapride, le chlorhydrate d'alfuzosine et le chlorhydrate de 3'- (2-amino-1-hydroxyethyl)-4'-  
5 fluoromethanesulfonanilide.

La quantité véhiculée de principe actif dans la composition pharmaceutique est en général de 0,1 mg à 200 mg.

10 Les comprimés de l'invention peuvent être produits par compression directe d'un mélange des poudres ou par granulation puis compression en utilisant les technologies de production habituelles. Le format de compression choisi peut être optimisé selon les connaissances générales de l'homme du  
métier.

15

La force de compression de travail varie entre 500 DaN et 3000 DaN de manière à obtenir des comprimés présentant une résistance à la rupture qui permette de les manipuler et de les administrer sans problème (entre 80 et 300N pour des comprimés 10R10 mm, par exemple). On obtient, selon les procédés  
20 qui seront décrits d'une façon plus détaillée dans les exemples, des comprimés mono, ou à au moins deux phases ayant une forme qui permette une administration et une déglutition faciles.

Selon la quantité de substance active qui est véhiculée, chaque phase du  
25 comprimé peut avoir une épaisseur différente allant de 1 à 8 mm, mais de préférence de 2 mm à 6 mm. Ces dimensions peuvent varier en fonction du format de compression.

A la préparation pharmaceutique on peut en outre appliquer un enrobage  
30 en matériaux polymériques ayant pour but une simple protection ou bien une modulation de la cinétique de libération du principe actif à partir de la matrice polymérique, selon des techniques bien connues de l'homme du métier.

Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer l'invention.

**Exemple 1 :** Préparation d'un comprimé monocouche comprenant 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine

5

Excipient dénomination Pharmacopée	Excipient dénomination commerciale	Composition centésimale	Composition unitaire (comprimés de 300 mg)
Chlorhydrate d'alfuzosine	Chlorhydrate d'alfuzosine	3,33 %	10,00 mg
Mélange povidone (19%) et acétate de polyvinyle (80%)	Kollidon® SR	60,00 %	180,00 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	15,00 %	45,00 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	20,47 %	61,40 mg
Silice colloïdale	Aérosil®	0,20 %	0,60 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	3,00 mg

- **Procédé de fabrication**

Les comprimés décrits dans cet exemple sont obtenus par compression  
10 directe à l'aide d'une machine à comprimer alternative Forgerais OA.

Préalablement, tous les excipients sont tamisés (grille de 1 mm) puis  
mélangés à l'aide d'un mélangeur Turbula®. Le mélange s'écoule librement et  
facilite le remplissage de la chambre de compression.

15 - **Caractéristiques mélange et comprimés**

Ecoulement du mélange : < 10 secondes pour 100g de mélange.

Dureté des comprimés : 100 Newtons.

Masse des comprimés : 300 mg.

Format des comprimés : 10R10 mm.

Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par mesure de l'épaisseur et du diamètre du comprimé sec et du comprimé resté quinze minutes en immersion dans du liquide gastrique à 37°C (0,01M HCl + 0,1M NaCl), et ce à l'aide d'un instrument de mesure adapté. Dans l'exemple décrit, le taux de gonflement est de 80 % en épaisseur et 25 % en diamètre, soit environ 200% en volume.

Le profil de libération un principe actif dans le milieu gastrique (pH2 + 0,1M NaCl) obtenu avec cette formulation est un profils d'ordre 0 soit :

- 10 - 10 à 20% libérés en 1 heure.
- 40 à 55% libérés en 6 heures.
- 65 à 85% en 12 heures.
- 85 à 100% libérés en 20 heures.

15 **Exemple 2 :** Préparation d'un comprimé bi-couche comprenant 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine

Excipient Dénomination Pharmacopée	Excipient Dénomination Commerciale	Composition Centésimale	Composition unitaire (comprimés de 500 mg)
<b>Couche 1</b>			300 mg
Chlorhydrate d'alfuzosine	Chlorhydrate d'alfuzosine	3,33 %	10,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	50,00 %	150,00 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® PH 102	10,00 %	30,00 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	15,00 %	45,00 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	20,47 %	61,40 mg
Silice colloïdale	Aérosil 200®	0,20 %	0,60 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	3,00 mg

Couche 2			200,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	63,33 %	126,70 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	15,00 %	30,00 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	20,47 %	40,90 mg
Silice colloïdale	Aérosil®	0,20 %	0,40 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	2,00 mg

- **Procédé de fabrication**

Les comprimés décrits dans cet exemple sont obtenus par compression directe à l'aide d'une machine à comprimer alternative Forgerais OA.

- 5 - Préalablement, tous les excipients sont tamisés (grille de 1 mm) puis mélangés à l'aide d'un mélangeur Turbula®. Le mélange s'écoule librement et facilite le remplissage de la chambre de compression.

- **Caractéristiques mélange et comprimés**

- 10 Ecoulement du mélange : < 10 secondes pour 100g de mélange.

Dureté des comprimés : 125 Newtons.

Masse des comprimés : 500 mg.

Format des comprimés : 12R12 mm.

- 15 Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par la méthode décrite précédemment. Dans cet exemple, le gonflement est de 80 % en épaisseur et 30 % en diamètre, soit environ 300% en volume.

- 20 Le profil de libération un principe actif dans le milieu gastrique (pH2 + 0,1M NaCl) obtenu avec cette formulation est un profils d'ordre 0 soit :

- 10 à 20% libérés en 1 heure.
- 40 à 55% libérés en 6 heures.
- 65 à 85% en 12 heures.
- 85 à 100% libérés en 20 heures.

**Exemple 3 : Préparation d'un comprimé bi-couche comprenant 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine**

Excipient Dénomination Pharmacopée	Excipient Dénomination Commerciale	Composition Centésimale	Composition unitaire (comprimés de 500 mg)
<b>Phase 1</b>			200,00 mg
<b>Chlorhydrate d'alfuzosine</b>	<b>Chlorhydrate d'alfuzosine</b>	<b>5,00 %</b>	<b>10,00 mg</b>
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	34,25 %	68,50 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	19,25 %	38,50 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	29,25 %	58,50mg
Cellulose microcristalline	Avicel® pH 102	10,75 %	21,50 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30 %	0,60 mg
Oxyde de fer jaune	Oxyde de fer jaune	0,20 %	0,40 mg
Stéarate de Mg	Stéarate de Mg	1,00 %	2,00 mg
<b>Couche 2</b>			300,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	35,50 %	106,50 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	20,50 %	61,50 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	30,50 %	91,50 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® PH 102	12,00 %	36,00 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30%	0,90 mg
Oxyde de fer rouge	Oxyde de fer rouge	0,20 %	0,60 mg
Stéarate de Mg	Stéarate de Mg	1,00%	3,00 mg

- **Procédé de fabrication**

Les comprimés décrits dans cet exemple sont obtenus par compression directe à l'aide d'une presse à comprimer alternative Forgerais OA.

- 5 - Préalablement, tous les excipients sont tamisés (grille de 1 mm) puis mélangés à l'aide d'un mélangeur par retournement Turbula®. Le mélange s'écoule librement facilitant ainsi le remplissage de la chambre de compression.

- **Caractéristiques mélange et comprimés**

10

Écoulement des mélanges : < 10 secondes pour 100g de chaque mélange.

Dureté des comprimés : 130 N

Masse des comprimés : 500 mg.

Format des comprimés : 12R12 mm.

15

Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par la méthode décrite précédemment. Dans cet exemple, le gonflement est de 300% en volume.

**Exemple 4 : Préparation d'un comprimé bi-couche de 500 mg  
comprenant 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine**

<b>Excipient Dénomination Pharmacopée</b>	<b>Excipient Dénomination Commerciale</b>	<b>Composition Centésimale</b>	<b>Composition unitaire (comprimés de 500 mg)</b>
<b>Couche 1</b>			200,00 mg
Chlorhydrate d'alfuzosine	Chlorhydrate d'alfuzosine	5,00 %	10,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	33,91 %	67,82 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	11,14 %	22,28 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	29,07 %	58,14 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® pH 102	19,38 %	38,76 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30 %	0,60 mg
Oxyde de fer jaune	Oxyde de fer jaune	0,20 %	0,40 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	2,00 mg
<b>Couche 2</b>			300,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	35,73 %	107,19 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	11,74 %	35,22 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	30,62 %	91,86 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® PH 102	20,41 %	61,23 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30 %	0,90 mg
Oxyde de fer rouge	Oxyde de fer rouge	0,20 %	0,60 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	3,00 mg



- **Procédé de fabrication**

Les comprimés décrits dans cet exemple sont obtenus par compression directe à l'aide d'une presse à comprimer alternative Forgerais OA.

5 Préalablement, tous les excipients sont tamisés (grille de 1 mm) puis mélangés à l'aide d'un mélangeur par retournement Turbula<sup>®</sup>. Le mélange s'écoule librement facilitant ainsi le remplissage de la chambre de compression.

- **Caractéristiques mélange et comprimés**

10

Ecoulement des mélanges : < 10 secondes pour 100g de chaque mélange.

Dureté des comprimés : 150N.

Masse des comprimés : 500 mg.

Format des comprimés : 12R12 mm.

15

Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par la méthode décrite précédemment dans l'exemple 1. Dans cet exemple, le gonflement est 350 % en volume.

**Exemple 5 : Préparation d'un comprimé bi-couche de 500 mg  
comportant 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine**

Excipient Dénomination Pharmacopée	Excipient Dénomination Commerciale	Composition Centésimale	Composition unitaire (comprimés de 500 mg)
<b>Couche 1</b>			200,00 mg
Chlorhydrate d'alfuzosine	Chlorhydrate d'alfuzosine	5,00 %	10,00 mg
Mélange povidone/ acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	33,91 %	67,82 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	19,38 %	38,76 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	20,83 %	41,66 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® pH 102	19,38 %	38,76 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30 %	0,60 mg
Oxyde de fer jaune	Oxyde de fer jaune	0,20 %	0,40 mg
Stéarate de Mg	Stéarate de Mg	1,00 %	2,00 mg
<b>Couche 2</b>			300,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	35,73 %	107,19 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	20,41 %	61,23 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	21,95 %	65,85 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® PH 102	20,41 %	61,23 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30 %	0,90 mg
Oxyde de fer rouge	Oxyde de fer rouge	0,20 %	0,60 mg
Stéarate de Mg	Stéarate de Mg	1,00 %	3,00 mg

- **Procédé de fabrication**

Les comprimés décrits dans cet exemple sont obtenus par compression directe à l'aide d'une presse à comprimer alternative Forgerais OA.

- 5 - Préalablement, tous les excipients sont tamisés (grille de 1 mm) puis mélangés à l'aide d'un mélangeur par retournement Turbula®. Le mélange s'écoule librement facilitant ainsi le remplissage de la chambre de compression.

- **Caractéristiques mélange et comprimés**

10

Écoulement du mélange : < 10 secondes pour 100g de mélange.

Dureté des comprimés : 150N.

Masse des comprimés : 500 mg.

Format des comprimés : 12R12 mm.

- 15 Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par la méthode décrite précédemment. Dans cet exemple, le gonflement est de 360 % en volume.

**Exemple 6 : Préparation d'un comprimé bi-couche de 500 mg  
comportant 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine**

<b>Excipient Dénomination Pharmacopée</b>	<b>Excipient Dénomination Commerciale</b>	<b>Composition Centésimale</b>	<b>Composition unitaire (comprimés de 500 mg)</b>
<b>Couche 1</b>			200,00 mg
Chlorhydrate d'alfuzosine	Chlorhydrate d'alfuzosine	5,00 %	10,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	49,74 %	99,48 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	19,37 %	38,74 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	15,83 %	31,66 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® pH 102	8,56 %	17,12 mg
Silice colloïdale	Aérosil® 200	0,30 %	0,60 mg
Oxyde de fer jaune	Oxyde de fer jaune	0,20 %	0,40 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	2,00 mg
<b>Couche 2</b>			300,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	52,40 %	157,20 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	20,41 %	61,23 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	16,68 %	50,04 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® pH 102	9,01 %	27,03 mg
Silice colloïdale	Aérosil® 200	0,30 %	0,90 mg
Oxyde de fer rouge	Oxyde de fer rouge	0,20 %	0,60 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	3,00 mg

- **Procédé de fabrication**

Les comprimés décrits dans cet exemple sont obtenus par compression directe à l'aide d'une presse à comprimer alternative Forgerais OA.

- 5 - Préalablement, tous les excipients sont tamisés (grille de 1 mm) puis mélangés à l'aide d'un mélangeur par retournement Turbula®. Le mélange s'écoule librement facilitant ainsi le remplissage de la chambre de compression.

10 - **Caractéristiques mélange et comprimés**

Ecoulement des mélanges : < 10 secondes pour 100g de chaque mélange.

Dureté des comprimés : 140 N.

Masse des comprimés : 500 mg.

- 15 Format des comprimés : 12R12 mm.

Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par la méthode décrite précédemment. Dans cet exemple, le gonflement est de 270 % en volume.

**Exemple 7 : Préparation d'un comprimé bi-couche contenant 10 mg  
de chlorhydrate d'alfuzosine**

Excipient Dénomination Pharmacopée	Excipient Dénomination Commerciale	Composition Centésimale	Composition unitaire (comprimés de 500 mg)
<b>Couche 1</b>			200,00 mg
Chlorhydrate d'alfuzosine	Chlorhydrate d'alfuzosine	5,00 %	10,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	44,47 %	88,94 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	11,92 %	23,84 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	17,73 %	35,46 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® PH 102	19,38 %	38,76 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30 %	0,60 mg
Oxyde de fer jaune	Oxyde de fer jaune	0,20 %	0,40 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	2,00 mg
<b>Couche 2</b>			300,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	46,85 %	140,55 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	12,56 %	37,68 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	18,68 %	56,04 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® PH 102	20,41 %	61,23 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30 %	0,90 mg
Oxyde de fer rouge	Oxyde de fer rouge	0,20 %	0,60 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	3,00 mg

- **Procédé de fabrication**

Les comprimés décrits dans cet exemple sont obtenus par compression directe à l'aide d'une presse à comprimer alternative Forgerais OA.

- 5 - Préalablement, tous les excipients sont tamisés (grille de 1 mm) puis mélangés à l'aide d'un mélangeur par retournement Turbula®. Le mélange s'écoule librement facilitant ainsi le remplissage de la chambre de compression.

- **Caractéristiques mélange et comprimés**

10

Écoulement des mélanges : < 10 secondes pour 100g de chaque mélange.

Dureté des comprimés : 150 N.

Masse des comprimés : 500 mg.

Format des comprimés : 12R12 mm.

15

Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par la méthode décrite précédemment. Dans cet exemple, le gonflement est de 300 % en volume.

**Exemple 8 : Préparation d'un comprimé bi-couche de 500 mg  
comportant 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine**

<b>Excipient Dénomination Pharmacopée</b>	<b>Excipient Dénomination Commerciale</b>	<b>Composition Centésimale</b>	<b>Composition unitaire (comprimés de 500 mg)</b>
<b>Couche 1</b>			200,00 mg
Chlorhydrate d'alfuzosine	Chlorhydrate d'alfuzosine	5,00 %	10,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	49,74 %	99,48 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	19,37 %	38,74 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	15,83 %	31,66 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® PH 102	8,56 %	17,12 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30 %	0,60 mg
Oxyde de fer jaune	Oxyde de fer jaune	0,20 %	0,40 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	2,00 mg
<b>Couche 2</b>			300,00 mg
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	52,40 %	157,20 mg
Crospovidone	Kollidon® CL	20,41 %	61,23 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	16,68 %	50,04 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® PH 102	9,01 %	27,03 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30 %	0,90 mg
Oxyde de fer rouge	Oxyde de fer rouge	0,20 %	0,60 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	3,00 mg



- **Procédé de fabrication**

Les comprimés décrits dans cet exemple sont obtenus par compression  
5 directe à l'aide d'une presse à comprimer alternative Forgerais OA.

- Préalablement, tous les excipients sont tamisés (grille de 1 mm) puis  
mélangés à l'aide d'un mélangeur par retournement Turbula®. Le mélange  
s'écoule librement facilitant ainsi le remplissage de la chambre de compression.

10 - **Caractéristiques mélange et comprimés**

Ecoulement des mélanges : < 10 secondes pour 100g de chaque mélange.

Dureté des comprimés : 150 N.

Masse des comprimés : 500 mg.

15 Format des comprimés : 12R12 mm.

Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par la méthode  
décrite précédemment. Dans cet exemple, le gonflement est de 300 % en  
volume.

20

Les exemples 9 et 10 suivants présentent des compositions de comprimés  
monocouches placebos. Ces compositions peuvent être utilisées comme couche  
placebo gonflante dans le cadre de la fabrication de comprimés multicouches. Il  
est possible aussi d'incorporer le principe actif dans ces compositions, par  
25 exemple à hauteur 10mg, afin d'obtenir une composition pharmaceutique selon  
l'invention.

**Exemple 9 : Préparation d'un comprimé mono-couche placebo de 500 mg.**

<b>Excipient Dénomination Pharmacopée</b>	<b>Excipient Dénomination Commerciale</b>	<b>Composition Centésimale</b>	<b>Composition unitaire (comprimés de 500 mg)</b>
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	35,73 %	178,65 mg
Glycolate d'amidon sodique	Primojel®	20,41 %	102,05 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	21,95 %	109,75 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® PH 102	20,41 %	102,05 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30 %	1,50 mg
Oxyde de fer rouge	Oxyde de fer rouge	0,20 %	1,00 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	5,00 mg
<b>Total</b>		<b>100,00 %</b>	<b>500,00 mg</b>

5 - **Procédé de fabrication**

Les comprimés décrits dans cet exemple sont obtenus par compression directe à l'aide d'une presse à comprimer alternative Forgerais OA.

- Préalablement, tous les excipients sont tamisés (grille de 1 mm) puis  
10 mélangés à l'aide d'un mélangeur par retournement Turbula®. Le mélange s'écoule librement facilitant ainsi le remplissage de la chambre de compression.

- **Caractéristiques mélange et comprimés**

15 Ecoulement du mélange : < 10 secondes pour 100g de mélange.

Dureté des comprimés : 140 N.

Masse des comprimés : 500 mg.

Format des comprimés : 12R12 mm.

Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par la méthode 5 décrite précédemment. Dans cet exemple, le gonflement est de 340 % en volume.

**Exemple 10 : Préparation d'un comprimé mono-couche placebo de 500 mg.**

10

Excipient Dénomination Pharmacopée	Excipient Dénomination Commerciale	Composition Centésimale	Composition unitaire (comprimés de 500 mg)
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	Kollidon® SR	35,73 %	178,65 mg
L-HPC	LH-11	20,41 %	102,05 mg
Carbomer	Carbopol® 71G	21,95 %	109,75 mg
Cellulose microcristalline	Avicel® PH 102	20,41 %	102,05 mg
Silice colloïdale	Aérosil®200	0,30 %	1,50 mg
Oxyde de fer rouge	Oxyde de fer rouge	0,20 %	1,00 mg
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	1,00 %	5,00 mg
<b>Total</b>		<b>100,00 %</b>	<b>500,00 mg</b>

**Procédé de fabrication**

Les comprimés décrits dans cet exemple sont obtenus par compression 15 directe à l'aide d'une presse à comprimer alternative Forgerais OA.

- Préalablement, tous les excipients sont tamisés (grille de 1 mm) puis mélangés à l'aide d'un mélangeur par retournement Turbula®. Le mélange s'écoule librement facilitant ainsi le remplissage de la chambre de compression.

5 - **Caractéristiques mélange et comprimés**

Écoulement du mélange : < 10 secondes pour 100g de mélange.

Dureté des comprimés : 140 N.

Masse des comprimés : 500 mg.

10 Format des comprimés : 12R12 mm.

Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par la méthode décrite précédemment. Dans cet exemple, le gonflement est de 470 % en volume.

15

**Exemple 11 : Préparation d'un comprimé tri-couche de 700 mg contenant 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine.**

Couche 1 placebo	Composition Centésimale %	Formule
Kollidon® SR	35,73	107,19
Kollidon® CL	20,41	61,23
Carbopol® 71 G	21,95	65,85
Oxyde de fer rouge	0,20	0,60
Avicel® pH 102	20,41	61,23
Aérosil® 200	0,30	0,90
Stéarate de Magnésium	1,00	3,00
<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>300,00</b>

<b><i>Couche active</i></b>	<b>Composition Centésimale %</b>	<b>Formule</b>
Alfuzosine HCl	5,00	10,00
Kollidon® SR	33,91	67,82
Kollidon® CL	19,38	38,76
Carbopol® 71G	20,83	41,66
Avicel® pH 102	19,38	38,76
Oxyde de fer jaune	0,20	0,40
Aérosil® 200	0,30	0,60
Stéarate de Mg	1,00	2,00
<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>200,00</b>

<b><i>Couche placebo</i></b>	<b>Composition Centésimale %</b>	<b>Formule</b>
Kollidon® SR	35,73	71,46
Kollidon® CL	20,41	40,82
Carbopol® 71 G	21,95	43,90
Oxyde de fer rouge	0,20	0,40
Avicel® pH 102	20,41	40,82
Aérosil® 200	0,30	0,60
Stéarate de Magnésium	1,00	2,00
<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>200,00</b>

- ***Procédé de fabrication***

- 5 Les comprimés décrits dans cet exemple sont obtenus par compression directe à l'aide d'une presse à comprimer alternative Forgerais OA.

- Préalablement, tous les excipients sont tamisés (grille de 1 mm) puis mélangés à l'aide d'un mélangeur par retournement Turbula®. Le mélange s'écoule librement facilitant ainsi le remplissage de la chambre de compression.

5 - ***Caractéristiques mélange et comprimés***

Écoulement des mélanges : < 10 secondes pour 100g de chaque mélange.

Dureté des comprimés : 200 N.

Masse des comprimés : 700 mg.

10 Format des comprimés : 18\*9R7 mm

Le taux de gonflement des comprimés est déterminé par la méthode décrite précédemment. Dans cet exemple, le gonflement est de 104% en épaisseur, 41% en largeur et 36% en longueur.

15

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel à  
5 résidence gastrique, comprenant un principe actif, caractérisée en ce qu'au  
contact avec un milieu représentatif du fluide gastrique, elle augmente en  
volume, après quinze minutes, d'un taux de gonflement d'au moins 200%.

2. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel à  
10 résidence gastrique selon la revendication 1 comprenant une ou plusieurs  
phases.

3. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel à  
résidence gastrique, selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'au moins une  
15 des phases contient, au moins, en tant qu'excipients:

- a) de la povidone et/ ou acétate de polyvinyle dans des proportions allant  
de 30 à 80% en poids de la phase,
- b) de la crospovidone dans des proportions allant de 5 à 25% en poids de  
la phase et
- 20 - c) du carbomer dans des proportions allant de 5 à 40% en poids de la  
phase.

4. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel, selon  
la revendication 3 caractérisée en ce que la povidone et/ou acétate de polyvinyle  
25 se trouve dans des proportions allant de 30 à 65% en poids de la composition  
pharmaceutique.

5. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel  
comprenant un principe actif, selon la revendication 3 ou 4 caractérisée en ce  
30 que la crospovidone se trouve dans des proportions allant de 10 à 25% en poids  
de la composition pharmaceutique.

6. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel, selon la revendication 3, 4 ou 5 caractérisée en ce que le carbomer se trouve dans des proportions allant de 10 à 35% en poids de la composition pharmaceutique.

5 7. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel, selon la revendication 3 ou 5 caractérisée en ce que la crospovidone est remplacée ou associée à d'autres superdésintégrants choisis parmi l'hydroxypropylcellulose faiblement substitué (L-HPC), le carboxyméthyl amidon sodique et/ou la croscarmellose sodique.

10

8. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel, selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisée en ce qu'elle contient un diluant en une quantité de 5 à 30%.

15 9. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel, selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisée en ce que le principe actif peut être choisi parmi les benzamides, les  $\alpha$ 1-antagonistes, le captopril, le furosémide, l'acide ursodesoxycholique, l'amoxicilline, le (+)- $\alpha$ -aminométhyl-2-méthoxysulfonamidobenzène-méthanol et le 3'-(2-amino-1-hydroxyéthyl)-4'-  
20 fluoromethanesulfonanilide.

10. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel, selon la revendication 9 caractérisée en ce que le principe actif est le chlorhydrate d'alfuzosine.

25

11. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel, selon la revendication 9 ou 10 caractérisée en ce que le principe actif se trouve en une quantité allant de 0,1 mg à 200mg.

30 12. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel, selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisée en ce que le comprimé matriciel se présente sous forme d'un comprimé matriciel bi-couche



comprenant deux phases.

13. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel, selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisée en ce que la composition centésimale est la suivante:

<b>Excipient dénomination Pharmacopée</b>	<b>Composition centésimale</b>
Chlorhydrate d'alfuzosine	3,33 %
Mélange povidone (19%) et acétate de polyvinyle (80%)	60,00 %
Crospovidone	15,00 %
Carbomer	20,47 %
Silice colloïdale	0,20 %
Stéarate de magnésium	1,00 %

14. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel, selon la revendication 12 caractérisée en ce que la composition centésimale est la suivante:

<b>Couche 1</b>	
<b>Excipient Dénomination Pharmacopée</b>	<b>Composition Centésimale</b>
Chlorhydrate d'alfuzosine	3,33 %
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	50,00 %
Cellulose microcristalline	10,00 %
Crospovidone	15,00 %
Carbomer	20,47%
Silice colloïdale	0,20 %
Stéarate de magnésium	1,00 %

Et

<b>Couche 2</b>	
<b>Excipient Dénomination Pharmacopée</b>	<b>Composition Centésimale</b>
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	63,3%
Crospovidone	15,00 %
Carbomer	20,47 %
Silice colloïdale	0,20 %
Stéarate de magnésium	1,00 %.

15. Composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé matriciel, selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisée en ce que la composition centésimale est la suivante:

<b>Couche placebo</b>	<b>Composition Centésimale %</b>
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	35,73
Crospovidone	20,41
Carbomer	21,95
Oxyde de fer rouge	0,20
Cellulose microcristalline	20,41
Silice colloïdale	0,30
Stéarate de Magnésium	1,00
<b>Total</b>	<b>100,00</b>

Et

A

<b><i>Couche active</i></b>	<b>Composition Centésimale %</b>
Alfuzosine HCl	5,00
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	33,91
Crospovidone	19,38
Carbomer	20,83
Cellulose microcristalline	19,38
Oxyde de fer jaune	0,20
Silice colloïdale	0,30
Stéarate de magnésium	1,00
<b><i>Total</i></b>	<b>100,00</b>

et

5

<b><i>Couche placebo</i></b>	<b>Composition Centésimale %</b>
Mélange povidone et acétate de polyvinyle	35,73
Crospovidone	20,41
Carbomer	21,95
Cellulose microcristalline	0,20
Oxyde de fer rouge	20,41
Silice colloïdale	0,30
Stéarate de magnésium	1,00
<b><i>Total</i></b>	<b>100,00</b>

4