



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 29281 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/427; A61K 6/20; A61P 3/10**
- (43) Date de publication : **01.02.2008**

-
- (21) N° Dépôt : **30182**
- (22) Date de Dépôt : **31.08.2007**
- (30) Données de Priorité : **07.02.2005 GB 0502475.7**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2006/000997 03.02.2006**
- (71) Demandeur(s) : **SB PHARMCO PUERTO RICO INC., The Prentice Hall Corp. System, c/o FGR Corporate Services, Inc., BBV Tower, 8th Floor 254 Munoz Rivera Avenue, San Juan, Puerto Rico 00918 (PR)**
- (72) Inventeur(s) : **HEAFIELD, Joanne ; RE, Vincenzo**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**


-
- (54) Titre : **FORME POSOLOGIQUE ORALE AU ROSIGLITAZONE**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE FORME POSOLOGIQUE ORALE TELLE QU'UN COMPRIMÉ BICOUCHE, COMPRENANT UNE PREMIÈRE COUCHE D'UNE PREMIÈRE COMPOSITION ET UNE SECONDE COUCHE D'UNE SECONDE COMPOSITION. CHAQUE COMPOSITION COMPREND COMME PRINCIPE ACTIF DU 5-[4-[2-(N-MÉTHYL-N-(2 PYRIDYL)AMINO)ÉTHOXY]BENZYL]THIAZOLIDINE-2,4-DIONE, OU L'UN DE SES SELS OU SOLVATES PHARMACEUTIQUEMENT ADMIS, ET UN EXCIPIENT CORRESPONDANT PHARMACEUTIQUEMENT ADMIS. EN L'OCCURRENCE, LES DEUX COMPOSITIONS SONT AGENCÉES DE FAÇON À LIBÉRER LE PRINCIPE ACTIF À DES VITESSES DIFFÉRENTES. L'INVENTION CONCERNE ÉGALEMENT UN PROCÉDÉ D'ÉLABORATION D'UNE TELLE FORME POSOLOGIQUE ET L'UTILISATION DE TELLES FORMES POSOLOGIQUES EN MÉDECINE.

TITRE DE L'INVENTION

Forme posologique orale comprenant de la rosiglitazone

TEXTE DE L'ABREGE

Forme posologique orale, telle qu'un comprimé en deux couches, comprenant une première couche d'une première composition et une seconde couche d'une seconde composition, chaque composition comprenant de la 5-[4-[2-(N-méthyl-N-(2-pyridyl)amino)éthoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables ("le médicament") et un support pharmaceutiquement acceptable à cette fin, dans laquelle les première et seconde compositions sont conçues pour libérer le médicament à des vitesses de libération différentes lors de l'administration ; un procédé pour la préparation d'une telle forme posologique ; et l'utilisation d'une telle forme posologique en médecine.



Forme posologique orale comprenant de la rosiglitazone

La présente invention concerne une forme posologique orale comprenant de la 5-[4-[2-(N-méthyl-N-(2-pyridyl)amino)éthoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ci-après "composé A") ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, un procédé pour la préparation d'une telle forme posologique et l'utilisation d'une telle forme posologique en médecine.

L'utilisation d'un enrobage pour ajuster la vitesse de libération d'un agent actif a fait l'objet d'une attention considérable et de nombreux dispositifs différents ont été élaborés à cette fin. Par exemple, la demande de brevet international, numéro de publication WO 01/05430, décrit un dispositif d'administration de médicament qui permet l'administration de substances médicamenteuses qui présentent une solubilité dépendant du pH, en particulier de composés qui sont plus solubles à des valeurs basses de pH (inférieures à pH 2) qu'à des valeurs de pH proches de la neutralité (supérieures à environ pH 5). Ces dispositifs d'administration sont caractérisés par la présence d'un enrobage qui est imperméable et insoluble dans le fluide de l'environnement d'utilisation.

La demande de brevet international, numéro de publication WO 95/30422, décrit une série de formes posologiques à libération contrôlée d'azithromycine. En particulier, elle décrit une série de formes posologiques qui réduisent l'exposition du tractus gastro-intestinal (GI) supérieur (par exemple de l'estomac) à de fortes concentrations d'azithromycine, en utilisant un enrobage dépendant du pH. Ces formes posologiques ne comportent pas d'orifices à travers lesquels la libération de la substance médicamenteuse peut se produire.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 6 099 859 décrit un comprimé à libération contrôlée pour l'administration d'un médicament antihyperglycémique, qui comprend un noyau contenant un médicament, osmotiquement

actif, et une membrane semi-perméable, dans lequel la membrane semi-perméable est perméable au passage de l'eau et de fluides biologiques et imperméable au passage de la substance médicamenteuse. La membrane semi-perméable
5 contient au moins une voie de passage pour la libération du médicament antihyperglycémique.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 543 155 décrit une composition pharmaceutique à libération contrôlée de médicament à diffusion-libération osmotique,
10 comprenant un noyau de comprimé en une couche ou deux couches contenant de l'hydroxypropylméthylcellulose, ledit noyau comprenant un enrobage constitué d'un film qui comprend un copolymère de méthacrylate d'ammonium.

Des dispositifs supplémentaires qui utilisent un
15 enrobage pour ajuster la vitesse de libération d'un agent actif sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 004 614. Ce brevet décrit un noyau de comprimé muni d'un enrobage extérieur qui est substantiellement imperméable au fluide ambiant. Ledit enrobage extérieur
20 peut être préparé à partir de substances qui sont insolubles ou solubles dans les fluides ambiants. Lorsqu'une substance soluble est utilisée, l'enrobage a une épaisseur suffisante pour que le noyau ne soit pas exposé au fluide ambiant avant écoulement de la période de temps
25 désirée de libération contrôlée de l'agent actif. A travers cet enrobage extérieur imperméable, un ou plusieurs orifices ont été créés de manière à fournir aux fluides ambiants une voie d'accès au noyau. En conséquence, lors de l'ingestion du comprimé enrobé, le fluide gastro-intestinal
30 peut pénétrer par le ou les orifices et entrer en contact avec ou pénétrer dans le noyau, pour libérer l'agent actif. Il en résulte que l'agent actif est libéré de manière contrôlée par l'orifice ou les orifices seulement. La géométrie préférée est telle qu'il existe un trou
35 circulaire sur la face supérieure et la face inférieure du comprimé enrobé. L'orifice ou les orifices en question ont

une surface d'environ 10 à 60 % de la surface des faces du comprimé enrobé. La vitesse de libération de médicament se révèle être directement proportionnelle au diamètre de l'orifice ou des orifices et à la solubilité du noyau de matrice et de l'agent actif, ce qui offre la possibilité d'obtenir divers profils de libération de médicament correspondant à une libération d'ordre zéro ou de premier ordre.

Les enrobages substantiellement imperméables du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 004 614 ne conviennent pas pour la libération contrôlée de tous les agents actifs, notamment de bases faibles pharmaceutiquement actives ou de leurs sels et produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables. Ces agents actifs présentent une solubilité dépendant fortement du pH, ce qui signifie qu'ils sont plus solubles à un pH d'environ 2, en association avec des régions présentes dans l'estomac, par comparaison avec leur solubilité dans les conditions généralement neutres de l'intestin grêle, à un pH d'environ 7.

La demande de brevet international, numéro de publication WO 03/068195, décrit une forme posologique orale comprenant un noyau érodable qui contient une base faible pharmaceutiquement active ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, tel que le composé A, le noyau comportant un enrobage avec un ou plusieurs orifices conduisant au noyau, et l'enrobage étant érodable dans des conditions prédéterminées de pH. Cela offre un moyen avantageux d'administration d'une base faible pharmaceutiquement active ou d'un de sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, tel que le composé A, lorsqu'il est souhaitable que la libération du composé actif s'effectue dans plus d'un environnement de pH, d'après les découvertes qu'il est également bénéfique que l'enrobage soit érodable ou soluble d'une manière dépendant du pH.

La demande de brevet européen, numéro de publication 0 306 228 A1, concerne certains dérivés de thiazolidinedione décrits en tant qu'agents ayant une activité antihyperglycémique et hypolipidémique. Une
5 thiazolidinedione particulière décrite dans le document EP 0 306 228 A1 est le composé A. La demande de brevet international, numéro de publication WO 94/05659, décrit certains sels du composé A, comprenant le maléate dans l'exemple 1 de cette demande. Le composé A ou un de ses
10 sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables peut être préparé en utilisant des procédés connus, par exemple ceux décrits dans les documents EP 0 306 228 et WO 94/05659. Les mémoires descriptifs des documents EP 0 306 228 et
15 WO 94/05659 sont incorporés à titre de références au présent mémoire.

Le composé A et ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables ont des propriétés pharmaceutiques utiles. En particulier, il est indiqué que
20 le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation est utile pour le traitement et/ou la prophylaxie du diabète sucré, d'affections associées au diabète sucré et de certaines de leurs complications ; de la maladie d'Alzheimer, de l'altération cognitive faible, du
25 psoriasis, de l'asthme, de l'athérosclérose, du syndrome métabolique, de la tolérance entravée au glucose et du taux entravé de glucose à jeun.

La demande de brevet international, numéro de publication WO 00/28990, décrit diverses compositions pharmaceutiques à libération modifiée comprenant des sensibilisants à l'insuline, comprenant le composé A et ses
30 sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

La demande de brevet international, numéro de publication WO 00/28990, décrit une méthode de traitement
35 du diabète sucré de type 2 et d'affections associées au

diabète sucré, en utilisant certaines compositions pharmaceutiques, comprenant des compositions à libération modifiée, qui fournissent une concentration plasmatique seuil du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

5 La demande de brevet international numéro PCT/EP2004/008843 (document WO 05/013935) décrit une forme posologique orale comprenant une première composition et une seconde composition, chaque composition comprenant une base faible pharmaceutiquement acceptable, notamment le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, ("le médicament") et un support pharmaceutiquement acceptable à cette fin, dans laquelle les première et seconde compositions sont conçues pour libérer le médicament à des vitesses de libération différentes lors de l'administration de telle sorte que la vitesse de libération du médicament par la forme posologique soit substantiellement indépendante du pH.

15 Le composé A est une base faible pharmaceutiquement acceptable.

20 Le composé A et ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, en particulier le maléate, se sont révélés présenter une solubilité dépendant fortement du pH, ce qui signifie qu'ils sont plus solubles dans les conditions acides de l'estomac (environ pH 2) que dans les conditions proches de la neutralité de la partie inférieure de l'intestin (environ pH 7).

30 Un objectif de la présente invention consiste à proposer une forme posologique orale comprenant le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, qui a un effet bénéfique rendu maximal, par exemple sur la régulation de la glycémie, pendant une période de temps prolongée. Il est considéré qu'une telle forme posologique convient pour l'administration une fois par jour. Une telle forme posologique est également indiquée pour l'administration à

l'état à jeun et à l'état alimenté, avec pratiquement aucun effet alimentaire cliniquement notable.

La présente invention est basée sur la découverte qu'un ou plusieurs objectifs de la présente invention peuvent être atteints au moyen d'une forme posologique orale en deux couches dans laquelle les couches sont conçues pour libérer le médicament à des vitesses de libération différentes lors de l'administration, et sur la découverte supplémentaire que cela peut être réalisé tout en évitant l'utilisation d'un enrobage contrôlant la libération.

En conséquence, la présente invention propose une forme posologique orale comprenant une première couche d'une première composition et une seconde couche d'une seconde composition, chaque composition comprenant le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables (le "médicament") et un support pharmaceutiquement acceptable à cette fin, dans laquelle les première et seconde compositions sont conçues pour libérer le médicament à des vitesses de libération différentes lors de l'administration.

De manière convenable, la vitesse de libération du médicament par la forme posologique est substantiellement indépendante du pH.

De manière convenable, la vitesse de libération du médicament par la première composition est substantiellement supérieure à la vitesse de libération du médicament par la seconde composition. Il est envisagé que la première composition soit une composition à libération immédiate. Il est également envisagé que la seconde composition soit une composition à libération modifiée.

Dans un aspect, la première composition est conçue de telle sorte que, lors de l'utilisation, elle libère pratiquement la totalité du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables dans l'estomac.

Dans un aspect supplémentaire, la seconde composition est conçue de telle sorte que, lors de l'utilisation, elle libère pratiquement la totalité du composé A ou d'un de sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables dans l'intestin grêle.

De manière convenable, la forme posologique est une forme de comprimé.

Dans un aspect, la forme posologique orale est conçue pour libérer le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, de telle sorte que la valeur de concentration plasmatique maximale moyenne (" C_{max} ") du médicament soit maintenue à l'état substantiellement indépendant de la nourriture au cours de l'utilisation, ce qui signifie que la valeur de C_{max} observée est pratiquement la même à l'état à jeun et à l'état alimenté, au cours de l'utilisation.

Dans un autre aspect, la forme posologique orale est conçue pour libérer le composé A ou un de sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables de telle sorte que l'aire moyenne sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps, sur l'intervalle de posologie dans des conditions constantes, (" AUC "), soit maintenue à l'état substantiellement indépendant de la nourriture au cours de l'utilisation, ce qui signifie que l' AUC observée est pratiquement la même à l'état à jeun et à l'état alimenté au cours de l'utilisation.

Ainsi, dans un aspect apprécié de fonctionnement, la forme posologique orale libère le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, de telle sorte que la valeur de C_{max} et l' AUC observées lors de l'administration soient maintenues à l'état substantiellement indépendant de la nourriture au cours de l'utilisation, ce qui signifie que la valeur de C_{max} et l' AUC observées sont pratiquement constantes à l'état à jeun et à l'état alimenté au cours de l'utilisation.

De manière convenable, la première composition est formulée de telle sorte qu'elle provoque la libération immédiate du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, lors du contact avec des milieux aqueux. De manière convenable, la seconde composition est formulée de telle sorte qu'elle provoque la libération modifiée du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, lors du contact avec des milieux aqueux.

Les compositions peuvent être produites sous n'importe quelle forme ou conformation mutuelle, sous réserve que l'objectif requis de la présente invention soit atteint mais, en général, chaque composition comprend une couche unique de médicament.

Le plus convenablement, la forme posologique est formulée de manière à libérer le médicament pratiquement avec la même ampleur à la fois dans l'estomac et les intestins, ce qui signifie que la forme posologique est formulée pour compenser la dépendance du composé A vis-à-vis du pH.

Le profil de libération désiré de la forme posologique orale peut être atteint sans les enrobages entériques ou enrobages munis d'orifices imperméables ou dépendants du pH utilisés dans l'art antérieur indiqués ci-dessus.

Cependant, comme protection pour la forme posologique, afin d'éviter la contamination avant administration, il peut être souhaitable de fournir un enrobage étanche classique à la forme posologique.

Suivant un aspect supplémentaire de la présente invention, il est proposé un procédé pour la préparation d'une forme posologique orale, forme posologique qui comprend une première composition et une seconde composition, chaque composition comprenant le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, (le "médicament") et un

support pharmaceutiquement acceptable à cette fin, dans laquelle les première et seconde compositions sont conçues pour libérer le médicament à des vitesses de libération différentes lors de l'administration de telle sorte que la
5 vitesse de libération du médicament par la forme posologique soit substantiellement indépendante du pH ; procédé qui comprend les étapes consistant, séquentiellement ou simultanément :

(i) à formuler le médicament en une première
10 composition ; et

(ii) à formuler le médicament en une seconde composition ;


et les étapes consistant, séquentiellement ou simultanément :

(i) à former la première composition en une première
15 couche ; et

(ii) à former la seconde composition en une seconde couche ; et

(iii) à combiner les couches en une forme posologique
20 multicouche, notamment une forme posologique en deux couches, les première et seconde couches étant ainsi formulées pour libérer le médicament à des vitesses de libération différentes lors de l'administration de telle sorte que la vitesse de libération du médicament par la
25 forme posologique soit substantiellement indépendante du pH.

Les première et seconde compositions peuvent être préparées par compression d'ingrédients convenables de manière classique pour former une masse compactée en
30 couches multiples, qui constitue la forme posologique, habituellement sous forme d'un comprimé. La forme posologique peut être préparée en utilisant des excipients classiques pour comprimés et des procédés classiques de compression des formulations. Ainsi, la forme posologique
35 comprend habituellement l'agent ou les agents actifs avec des excipients qui confèrent des caractéristiques de



traitement et de compression satisfaisantes tels que des diluants, des liants et des lubrifiants. Des excipients supplémentaires qui peuvent faire partie de la forme posologique comprennent des agents de délitement, des agents aromatisants, des colorants, des agents modifiant la libération et/ou des agents solubilisants tels que des agents tensioactifs, des modificateurs de pH et des véhicules de complexation. Habituellement, l'agent actif et les excipients sont mélangés soigneusement avant compression en un comprimé multicouche, notamment un comprimé en deux couches. La forme posologique peut être formée par des procédés de granulation par voie humide, des procédés de granulation par voie sèche ou par compression directe. La forme posologique peut être produite sous n'importe quelle forme désirée choisie préalablement telle qu'une forme biconvexe, hémisphérique, pratiquement hémisphérique, arrondie, ovale, généralement ellipsoïdale, oblongue, généralement cylindrique ou polyédrique, par exemple une forme de prisme triangulaire. L'expression "pratiquement hémisphérique" est destinée à être définie de la manière décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 004 614. De manière convenable, la forme posologique est formulée sous une forme biconvexe, ayant par exemple deux surfaces opposées en dôme.

De la manière indiquée ci-dessus, il est considéré que la forme posologique orale de la présente invention convient pour l'administration une fois par jour et, au cours de l'utilisation, est indiquée pour avoir un effet thérapeutique pendant une période de temps prolongée, comme jusqu'à 24 h, par exemple jusqu'à 12, 14, 16, 18, 20 et 24 h par dose unitaire.

De la manière utilisée dans le présent mémoire, l'expression "libération modifiée" désigne une composition qui a été conçue pour produire un profil pharmacocinétique désiré par le choix de la formulation. La libération modifiée comprend également des compositions à libération

modifiée en association avec des compositions non à libération modifiée. Par exemple, l'expression "libération modifiée" est destinée à comprendre une libération retardée, une libération pulsée ou une libération prolongée, seules ou sous forme de n'importe quelle association.

Dans un aspect, la composition à libération modifiée provoque la libération retardée du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables. La libération retardée est obtenue commodément en utilisant une formulation résistante au milieu gastrique, telle qu'une formulation entérique.

Dans un aspect supplémentaire, la composition à libération modifiée provoque la libération prolongée du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, provoquant par exemple la libération de l'agent actif pendant une période de temps allant jusqu'à 26 h, jusqu'à 24 h, jusqu'à 18 h ou jusqu'à 16 h ; convenablement dans l'intervalle de 4 à 24 h ; de préférence dans l'intervalle de 12 à 24 h.

La libération prolongée est habituellement réalisée en utilisant une matrice à libération prolongée, telle que des matrices à délitement, des matrices non aptes au délitement ou des matrices à érosion.

La libération prolongée est convenablement obtenue en utilisant une formulation de comprimé à matrice non apte au délitement. Des formulations de comprimés à matrice non aptes au délitement sont fournies par incorporation de méthacrylates, d'acétates de cellulose, de carbomères et de phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose au comprimé. Des exemples de substances convenables comprennent l'Eudragit RSTM (poly(acrylate d'éthyle, méthacrylate de méthyle, chlorure de méthacrylate de triméthylammonioéthyle) 1:2:0,1), l'Eudragit RLTM (poly(acrylate d'éthyle, méthacrylate de méthyle, chlorure de méthacrylate de triméthylammonioéthyle) 1:2:0,2), le Carbopol 971PTM

(carbomère), le HPMCP-HP-55STM (phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose).

5 Une libération prolongée est obtenue en outre en utilisant une formulation de comprimé à matrice à délitement, par exemple en incorporant des méthacrylates, de la méthylcellulose ou de l'hydroxypropylméthylcellulose au comprimé. Des exemples de substances convenables comprennent l'Eudragit LTM (poly(acide méthacrylique, acrylate d'éthyle) 1:1) et le Methocel K4MTM 10 (hydroxypropylméthylcellulose).

Dans un aspect supplémentaire, la composition à libération modifiée provoque la libération pulsée du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, en fournissant par exemple 15 jusqu'à 4, par exemple 2, impulsions d'agent actif par 24 h.

Des substances convenables pour une composition à libération immédiate, telle que la première composition, incluent des saccharoses, par exemple le lactose et le 20 maltose. De la manière la plus convenable, la composition à libération immédiate est constituée principalement de lactose. Plus avantageusement, la composition à libération immédiate consiste essentiellement en lactose et stéarate de magnésium.

25 Une plage de posologie convenable pour le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables va jusqu'à 12 mg, et va par exemple de 1 à 12 mg. Ainsi, des formes posologiques convenables comprennent 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 30 ou 12 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

Des formes posologiques particulières comprennent 2 à 4 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

Des formes posologiques particulières comprennent 4 à 8 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

5 Des formes posologiques particulières comprennent 8 à 12 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

Une forme posologique comprend 1 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

10 Une forme posologique comprend 2 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

15 Des formes posologiques appréciées comprennent 4 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

Des formes posologiques appréciées comprennent 8 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

20 La quantité de composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables présente dans la première composition et la seconde composition peut être modifiée en fonction du profil de dissolution désiré.

25 Par exemple, lorsque la forme posologique orale comprend 8 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, la forme posologique comprend convenablement une couche comprenant 1 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, et une couche
30 comprenant 7 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables. En variante, la forme posologique peut comprendre une couche comprenant 4 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, et
35 une couche comprenant 4 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

Plus convenablement, la forme posologique comprend une couche comprenant 2 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, et une couche comprenant 6 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables. De préférence, la forme posologique comprend une couche comprenant 3 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, et une couche comprenant 5 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

Lorsque la forme posologique orale comprend 2 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, la forme posologique comprend convenablement une couche comprenant 0,75 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, et une couche comprenant 1,25 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.


Lorsque la forme posologique orale comprend 4 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, la forme posologique comprend convenablement une couche comprenant 1,5 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, et une couche comprenant 2,5 mg du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables.

Par ajustement des vitesses de libération des première et seconde compositions, et en ajustant les autres variables mentionnées ci-dessus et la surface de la forme posologique, la vitesse de libération dans les différentes conditions ambiantes peuvent être harmonisées pour parvenir à des vitesses de libération comparables dans différents environnements corporels, et parvenir ainsi à une administration plus constante à un patient.

De préférence, les vitesses de dissolution des formes posologiques orales de la présente invention sont conçues

de telle sorte que la vitesse de libération soit pratiquement la même dans les différents environnements de pH auxquels est soumise la forme posologique lors de l'administration. Les vitesses de dissolution peuvent être
5 déterminées par test *in vitro* dans des solutions aux pH appropriés. Par exemple, lors de la comparaison de la dissolution dans l'estomac et de la dissolution dans l'intestin, les tests peuvent être effectués initialement à
10 pH 1,5, avec un transfert à pH 6,8 au bout de 2 h ou de 4 h, comme temps envisagé de séjour dans l'estomac avant évacuation dans les intestins d'un patient hypothétique respectivement à l'état à jeun et à l'état alimenté.

De la manière précitée, le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables,
15 lorsqu'il est administré dans une forme posologique orale de la présente invention, est indiqué en tant qu'agent utile pour le traitement et/ou la prophylaxie du diabète sucré, d'affections associées au diabète sucré et de certaines de leurs complications ; de la maladie
20 d'Alzheimer, de l'altération cognitive faible, du psoriasis, de l'asthme, de l'athérosclérose, du syndrome métabolique, de la tolérance entravée au glucose et du taux entravé de glucose à jeun (ces troubles étant appelés ci-après les "Troubles de la présente invention"). De manière
25 convenable, le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'il est administré dans une forme posologique orale de la présente invention, est indiqué en tant qu'agent utile dans le traitement et/ou la prophylaxie du diabète sucré,
30 d'affections associées au diabète sucré et de certaines de leurs complications. De manière convenable, le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'il est administré dans une forme posologique orale de la présente invention,
35 est indiqué en tant qu'agent utile dans le traitement et/ou la prophylaxie de la maladie d'Alzheimer. De manière



convenable, le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'il est administré dans une forme posologique orale de la présente invention, est indiqué en tant qu'agent utile dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'altération cognitive faible. De manière convenable, le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'il est administré dans une forme posologique orale de la présente invention, est indiqué en tant qu'agent utile dans le traitement et/ou la prophylaxie du psoriasis. De manière convenable, le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables est indiqué en tant qu'agent utile dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'asthme. De manière convenable, le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'il est administré dans une forme posologique orale de la présente invention, est indiqué en tant qu'agent utile dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'athérosclérose. De manière convenable, le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'il est administré dans une forme posologique orale de la présente invention, est indiqué en tant qu'agent utile dans le traitement et/ou la prophylaxie du syndrome métabolique. De manière convenable, le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables est indiqué en tant qu'agent utile dans le traitement et/ou la prophylaxie de la tolérance entravée au glucose. De manière convenable, le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'il est administré dans une forme posologique orale de la présente invention, est indiqué en tant qu'agent utile dans le traitement et/ou la prophylaxie du taux entravé de glucose à jeun.

35 Dans une forme de réalisation préférée, la présente invention propose une méthode pour le traitement et/ou la

prophylaxie des Troubles de la présente invention, méthode qui comprend l'administration d'une forme posologique orale de la présente invention comprenant le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, à un mammifère humain ou non humain en ayant
5 besoin.

Dans une forme de réalisation préférée supplémentaire, la présente invention propose une forme posologique orale de la présente invention comprenant le composé A ou un de
10 ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, destinée à être utilisée dans le traitement et/ou la prophylaxie des Troubles de la présente invention.

De la manière utilisée dans le présent mémoire, l'expression "pharmaceutiquement acceptable" désigne des
15 composés, des compositions et des ingrédients à usage humain et à usage vétérinaire. Par exemple, l'expression "sel pharmaceutiquement acceptable" désigne un sel acceptable du point de vue vétérinaire. En particulier, des formes de sels pharmaceutiquement acceptables du composé A
20 comprennent celles décrites dans le brevet européen n° 0 306 228 et la demande de brevet international, numéro de publication WO 94/05659. Une forme particulièrement appréciée du composé A est le maléate.

Les produits de solvatisation pharmaceutiquement
25 acceptables convenables comprennent des hydrates.

De la manière utilisée dans le présent mémoire, le terme " C_{max} " est destiné à désigner la concentration plasmatique maximale moyenne.

De la manière utilisée dans le présent mémoire, le
30 terme "AUC" est destiné à désigner l'aire moyenne sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps sur l'intervalle posologique dans des conditions constantes.

Aucun effet toxicologique néfaste n'est constaté dans
35 les traitements précités.

Toutes les publications, comprenant, mais à titre non limitatif, des brevets et demandes de brevet, citées dans le présent mémoire, sont incorporées à titre de références au présent mémoire comme s'il était indiqué spécifiquement
 5 individuellement que chaque publication individuelle est incorporée dans son intégralité à titre de référence au présent mémoire.

Dans les exemples suivants, des formes posologiques ont été formées par des moyens classiques en mélangeant
 10 ensemble les ingrédients actifs avec des excipients et en comprimant le mélange pour former une forme posologique multicouche. Ces exemples sont destinés à être illustratifs plutôt que limitatifs de la présente invention.

La figure 1 est un graphique de la dissolution en
 15 fonction du temps pour la forme posologique orale suivant l'exemple 1 ci-dessous.

Exemple 1

Un comprimé en deux couches a été formulé en combinant la couche (A) ci-dessous pour provoquer une libération non
 20 modifiée (c'est-à-dire immédiate) du composé A et la couche (B) ci-dessous pour provoquer la libération prolongée du composé A.

	Couche A	mg/comprimé
25	Composé (A) sous forme de maléate	3 mg (blp*)
	Glycolate d'amidon sodique	1,500
	Hypromellose	1,500
	Cellulose microcristalline	6,000
	Oxyde jaune de fer	0,015
30	Stéarate de magnésium	0,250
	Lactose monohydraté pour	50

	Couche B	mg/comprimé
35	Composé (A) sous forme de maléate	5 mg (blp*)
	Glycolate d'amidon sodique	2,500
	Hypromellose	2,500

	Cellulose microcristalline	10,000
	Copolymère d'acide méthacrylique, de type C	50,000
	Polyéthylèneglycol	20,000
	Stéarate de magnésium	1,000
5	Lactose monohydraté pour	150

En outre, des couches à libération immédiate, telles que celles décrites, peuvent être combinées avec les couches à libération modifiée décrites ci-dessous :

Exemple 2 Libération prolongée en utilisant une couche de matrice

Une couche de matrice est formée à partir du mélange suivant :

	mg/comprimé
Composé (A)	5 (blp*)
15 Eudragit L100-55	150
Lactose monohydraté	50
Poudre d'Eudragit RS	pour 500

Exemple 3 Libération prolongée en utilisant une couche de matrice d'Eudragit mixte

Une couche de matrice est formée à partir du mélange suivant :

	mg/comprimé
Composé (A)	5 (blp*)
Eudragit L100-55	74
25 Poudre d'Eudragit RS	18,5
Dioxyde de silicium colloïdal	0,6
Stéarate de magnésium	1,5
Lactose monohydraté pour	150

Exemple 4 Libération prolongée en utilisant une couche de matrice de Carbopol mixte

Une couche de matrice est formée à partir du mélange suivant :

	mg/comprimé
Composé (A)	5 (blp*)
35 Phosphate dicalcique anhydre	35,7
Carbopol 971P	22,5

MA 29281B1

20

PCT/EP2006/000997

Carbopol 974P	7,5
Talc	0,75
Lactose monohydraté pour	150
*plb = base libre pure	



REVENDEICATIONS

1. Forme posologique orale comprenant une première couche d'une première composition et une seconde couche d'une seconde composition, chaque composition comprenant le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatation pharmaceutiquement acceptables ("le médicament") et un support pharmaceutiquement acceptable à cette fin, dans laquelle les première et seconde compositions sont conçues pour libérer le médicament à des vitesses de libération différentes lors de l'administration.

2. Forme posologique orale suivant la revendication 1, dans laquelle la vitesse de libération du médicament par la première composition est substantiellement supérieure à celle par la seconde composition.

3. Forme posologique orale suivant la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle la première composition est une composition à libération immédiate.

4. Forme posologique orale suivant l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la seconde composition est une composition à libération modifiée.

5. Forme posologique orale suivant la revendication 1, dans laquelle la première composition est conçue de telle sorte que, lors de l'utilisation, elle libère pratiquement la totalité du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatation pharmaceutiquement acceptables dans l'estomac.

6. Forme posologique orale suivant la revendication 1, dans laquelle la seconde composition est conçue de telle sorte que, lors de l'utilisation, elle libère pratiquement la totalité du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatation pharmaceutiquement acceptables dans l'intestin grêle.

7. Forme posologique orale suivant la revendication 1, forme posologique qui est conçue pour libérer le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatation pharmaceutiquement acceptables de telle sorte que la valeur de concentration plasmatique maximale moyenne (" C_{max} ") du

médicament soit maintenue à l'état substantiellement indépendant de l'alimentation au cours de l'utilisation.

8. Forme posologique orale suivant la revendication 1, forme posologique qui est conçue pour libérer le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables de telle sorte que l'aire moyenne sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps sur l'intervalle de posologie dans des conditions constantes (AUC) soit maintenue à l'état substantiellement indépendant de l'alimentation au cours de l'utilisation.

9. Forme posologique orale suivant la revendication 1, forme posologique qui est conçue pour libérer le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables de telle sorte que la valeur de C_{\max} et l'AUC observées lors de l'administration soient toutes deux maintenues à l'état substantiellement indépendant de l'alimentation au cours de l'utilisation.

10. Forme posologique orale suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle la première composition est formulée de telle sorte qu'elle provoque la libération immédiate du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables au contact avec des milieux aqueux.

11. Forme posologique orale suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle la seconde composition est formulée de telle sorte qu'elle provoque la libération modifiée du composé A ou d'un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables au contact avec des milieux aqueux.

12. Forme posologique orale suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11, ladite forme posologique étant sous forme d'un comprimé.

13. Forme posologique orale suivant la revendication 12, sous forme d'un comprimé en deux couches comprenant une première couche d'une composition à

libération immédiate contenant 3 mg (blp) du composé (A) et une seconde couche d'une composition à libération modifiée contenant 5 mg (blp) du composé (A).

14. Procédé pour la préparation d'une forme posologique orale, forme posologique qui comprend une première composition et une seconde composition, chaque composition comprenant le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables ("le médicament") et un support pharmaceutiquement acceptable à cette fin, dans laquelle les première et seconde compositions sont conçues pour libérer le médicament à des vitesses de libération différentes lors de l'administration, de telle sorte que la vitesse de libération du médicament par la forme posologique soit substantiellement indépendante du pH ;
procédé qui comprend les étapes consistant, séquentiellement ou simultanément :

(i) à formuler le médicament en une première composition ; et

(ii) à formuler le médicament en une seconde composition ;

et les étapes consistant, séquentiellement ou simultanément :

(i) à former la première composition en une première couche ; et

(ii) à former la seconde composition en une seconde couche ; et

(iii) à combiner les couches en une forme posologique multicouche, notamment en deux couches, les première et seconde couches étant ainsi formulées pour libérer le médicament à des vitesses de libération différentes lors de l'administration, de telle sorte que la vitesse de libération du médicament par la forme posologique soit substantiellement indépendante du pH.

15. Méthode pour le traitement et/ou la prophylaxie des Troubles de la présente invention chez un mammifère

5 humain ou non humain, méthode qui comprend l'administration d'une forme posologique orale suivant l'une quelconque des revendications 1 à 13, comprenant le composé A ou un de ses sels ou produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables, à un mammifère humain ou non humain en ayant besoin.

(HUIT CENT SOIXANTE QUATRE LIGNES)
(VINGT QUATRE PAGES)

SB PHARMCO PUERTO RICO INC.
P. P. SABA & CO., Casablanca

Profil de dissolution d'un comprimé en deux couches dans un acide et un tampon à pH 6,8

