

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 30779 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/00; A61K 9/28**
(43) Date de publication : **01.10.2009**

-
- (21) N° Dépôt : **31762**
(22) Date de Dépôt : **06.04.2009**
(30) Données de Priorité : **06.10.2006 US 60/850,174 ; 24.07.2007 US 60/951,557**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2007/060186 26.09.2007**
(71) Demandeur(s) : **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, GRENZACHERSTRASSE 124 CH-4070 BASEL (CH)**
(72) Inventeur(s) : **BACHYNSKY, Maria Oksana ; INFELD, Martin Howard ; RASHED, Mohammad ; SHAH, Navnit Hargovindas**
(74) Mandataire : **CABINET AZZEDINE KETTANI - KAIMLEILA HANANE**

(54) Titre : **COMPRIMES PEDIATRIQUES DE CAPECITABINE**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PELLICULÉE COMPRENANT DE LA 5'-DÉSOXY-5-FLUORO-N-[(PENTYLOXY)CARBONYL]CYTIDINE (CAPÉCITABINE) ET AU MOINS UN DÉLITANT SÉLECTIONNÉ DANS LE GROUPE CONSTITUÉ DE LA CROSPROVIDONE (TAILLE DES PARTICULES <15-400 µM), DE LA CROSCARMELOSE SODIQUE, DU GLYCOLATE D'AMIDON SODIQUE, DE L'HYDROXYPROPYLCELLULOSE FAIBLEMENT SUBSTITUÉE, DU PHARMABURST C OU DE N'IMPORTE QUELLE ASSOCIATION DE CEUX-CI, AINSI QUE D'AUTRES EXCIPIENTS ACCEPTABLES DU POINT DE VUE PHARMACEUTIQUE POUR FORMER UN COMPRIMÉ SE DÉLITANT RAPIDEMENT. CE COMPRIMÉ SE DÉLITE DANS DE L'EAU À 37°C DANS UN APPAREIL DE DÉLITEMENT SELON LA PHARMACOPÉE USP EN MOINS DE 2 MINUTES, DE PRÉFÉRENCE EN MOINS DE 1 MINUTE, ET A UNE DURETÉ DE 8-13 UNITÉS DE STRONG-COBB.

ABREGÉ

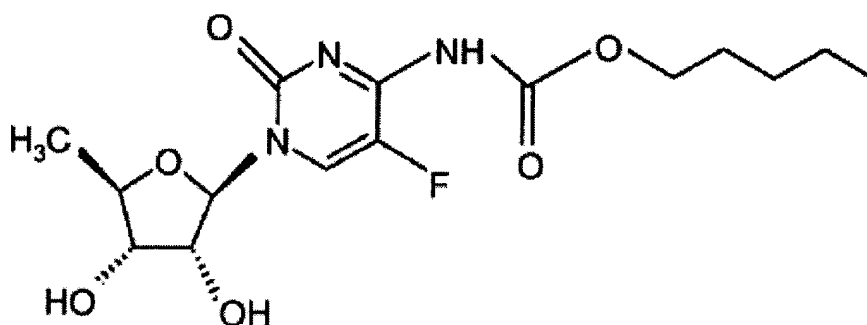
L'invention propose une composition pharmaceutique recouverte par un film contenant de la 5'-désoxy-5-fluoro-N-[(pentyloxy)-carbonyl]-cytidine (capécitabine) et au moins un désagrégant choisi dans le groupe comprenant la crospovidone (taille
5 de particule < 15-400 μ), la croscarmellose sodique, le glycolate d'amidon sodique, l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, le Pharmaburst C ou n'importe quelle combinaison de ceux-ci, avec d'autres excipients pharmaceutiquement acceptables pour former un comprimé à désagrégation rapide. Ce comprimé se désagrège dans
10 l'eau à 37 °C dans un appareil de désagrégation USP en moins de 2 minutes, de préférence 1 minute, et possède une dureté de 8 à 13 en unité Strong Cobb.

01 OCT 2009

1 3 0 7 7 9 EP 2007/060186

La présente invention concerne une nouvelle forme galénique pharmaceutique à désagréation rapide contenant, en tant qu'ingrédient actif, la 5'-désoxy-5-fluoro-N-[(pentyloxy)-carbonyl]-cytidine (capécitabine). La nouvelle forme galénique est appropriée pour n'importe quel patient et en particulier pour les patients qui ont des difficultés pour avaler des formes galéniques orales solides, comme les populations pédiatriques et gériatriques.

La capécitabine est un carbamate de fluoropyrimidine présentant une activité antinéoplasique. C'est un promédicament systémique administré par voie orale de la 5'-désoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR), un agent antinéoplasique. La capécitabine est commercialisée aux États-Unis par Roche Laboratories sous le nom commercial de
5 Xeloda®. Le nom chimique de la capécitabine est 5'-désoxy-5-fluoro-N-[(pentyloxy)-oxy)-carbonyl]-cytidine et possède la formule structurale suivante :



10 La capécitabine est protégée par des brevets US, comme les brevets US No. 4 966 891 et No. 5 472 949 et le document USSN 60/667 509 déposé le 1^{er} avril 2005. Des procédés améliorés de fabrication de la capécitabine sont décrits dans les brevets US No. 5 453 497 et No. 5 476 932, et dans la demande USSN 60/532 266

déposée le 22 décembre 2003. Jusqu'au point nécessaire, l'un quelconque et tous les brevets et demandes précédemment mentionnés sont incorporés à ce document à titre de référence.

Aux États-Unis, la capécitabine est actuellement autorisée pour le traitement
5 du cancer du côlon et du sein. La dose actuellement autorisée/recommandée de capécitabine dans ces indications est de 1250 mg/m² administrés par voie orale deux fois par jour (équivalent à une dose quotidienne de 2500 mg/m² au total) pendant 14 jours, qui sont suivies d'une période de repos de 7 jours, donnée en cycles de 3 semaines aussi longtemps que nécessaire. Voir la notice homologuée.
10 Traditionnellement, la durée moyenne de traitement est de 3 à 6 cycles de trois semaines. Les formes galéniques unitaires actuellement autorisées sont un comprimé recouvert d'un film de couleur pêche pâle contenant 150 mg de capécitabine et un comprimé recouvert d'un film de couleur pêche contenant 500 mg de capécitabine.

Le comprimé de capécitabine actuellement sur le marché (Xeloda® Roche) a
15 besoin habituellement d'environ 7 à 12 minutes pour se désagréger dans l'eau (test de désaggrégation USP), selon la taille du comprimé. Les excipients traditionnels actuellement utilisés dans ces comprimés, comme le lactose et la croscarmellose, ne surmontent pas par eux-mêmes la propriété cohésive de la capécitabine dans le comprimé. Le résultat final est que le comprimé commercialisé se désagrège
20 lentement par érosion superficielle et il n'est donc pas vraiment capable de se disperser ou de se désagréger rapidement dans de l'eau avant une administration par voie orale pour des patients ayant des difficultés à avaler.

Par conséquent, le comprimé de capécitabine actuellement commercialisé
25 peut être difficile à avaler par les populations pédiatriques et gériatriques, ainsi que par les patients dont la déglutition est empêchée et bloquée.

Un comprimé se désagrégeant rapidement, tel qu'un comprimé possédant une
matrice se dispersant rapidement, et manière davantage préférée un comprimé
aromatisé se désagrégeant rapidement, est donc souhaitable pour remédier à la
difficulté précédemment mentionnée d'érosion lente du comprimé dans l'eau avant
30 une administration par voie orale.

La présente invention propose une forme galénique pharmaceutique à
désaggrégation rapide pour administration par voie orale de 5'-désoxy-5-fluoro-N-
[(pentyloxy)-carbonyl]-cytidine (capécitabine) qui est appropriée pour être

administrée à des patients qui ont des difficultés à avaler des formes galéniques orales solides.

La présente invention propose une forme galénique pharmaceutique de capécitabine recouverte par un film se désagrégeant rapidement appropriée pour une administration par voie orale. De préférence, le comprimé se désagrège dans l'eau à 37 °C (test de désagrégation USP) en moins d'environ 2 minutes, et de manière davantage préférée en moins d'environ 1 minute, et possède une dureté d'environ 8 à 13 en unité Strong Cobb (scu). Par agitation manuelle dans l'eau à température ambiante, le comprimé se désagrège en moins d'environ 3 minutes. Dans un mode de réalisation préférée, la composition comprend, sur la base du poids total de la forme galénique unitaire finale, environ 10 % à environ 50 %, et de manière davantage préférée environ 25 % à environ 35 %, et de manière préférée entre toutes 30 % de capécitabine, et environ 10 % à environ 50 %, et de manière davantage préférée environ 20 % à environ 40 %, et de manière préférée entre toutes 30 % par forme galénique unitaire d'au moins un désagrégeant.

Un autre mode de réalisation préféré de la présente invention concerne une composition de comprimé exempte de lactose destinée aux individus ne tolérant pas lactose, dans laquelle le lactose est remplacé par davantage de mannitol.

De plus, un alcool polyhydrique directement compressible, comme le mannitol, et une cellulose microcristalline sont essentiels pour maintenir la solidité du comprimé sans compromettre la désagrégation du comprimé. La composition de mannitol comprend environ 2 % à environ 25 %, et de manière davantage préférée environ 4 % à environ 20 %, et de manière préférée entre toutes environ 6 % à environ 16 %, et la cellulose microcristalline comprend environ 4 % à environ 30 %, et de manière davantage préférée environ 8 % à environ 25 %, et de manière préférée entre toutes environ 12 % à environ 22 % par forme galénique unitaire.

De préférence, la composition comprend environ 50 mg à environ 1500 mg, de préférence 100 mg à environ 750 mg, et de manière davantage préférée environ 125 mg à environ 500 mg de capécitabine. De manière préférée entre toutes, la composition comprend, par forme galénique unitaire, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 250 mg, 350 mg ou 500 mg de capécitabine.

Les désagrégeants utiles comprennent, mais sans s'y limiter, une crospovidone possédant une taille de particule allant de moins de 15 microns pour

90 % des particules à moins de 400 microns pour 90 % des particules, la croscarmellose sodique, le glycolate d'amidon sodique, l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, ou n'importe quel désagrégant disponible dans le commerce, comme le Pharmaburst C™, une combinaison mannitol/sorbitol décrite et
5 revendiquée dans le brevet US No. 7 118 765 incorporé à ce document à titre de référence (disponible auprès de SPI Pharma, New Castle, Delaware) ou n'importe quelle combinaison de ceux-ci.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent comprendre des supports et excipients inorganiques ou organiques thérapeutiquement inertes
10 supplémentaires. Par exemple, de telles compositions peuvent comprendre des saveurs, comme la vanilline, un mélange masquant l'amertume, une saveur de fraise ou n'importe quelle autre saveur ou combinaison de saveurs traditionnellement ajoutée aux préparations pharmaceutiques pour les rendre palatables pour une administration par voie orale.

15 Les compositions peuvent également comprendre des agents édulcorants, comme la saccharine sodique, l'aspartame, le sucralose, l'acésulfame-K et le saccharose.

Les compositions peuvent également comprendre des liants, comme l'hydroxypropyl méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la povidone, l'amidon
20 pré-gélatinisé ou n'importe quel autre amidon de maïs gonflant à froid.

Les compositions peuvent également comprendre des matières de charges, comme le lactose anhydride ou une cellulose microcristalline.

Les compositions peuvent également comprendre des agents colorants, des agents de revêtement, des antioxydants, des stabilisants, des lubrifiants (par exemple,
25 le stéarate de magnésium), des adjuvants de granulation, des agents d'aide à l'écoulement et les autres agents et substances connus par l'homme du métier de la fabrication des formes galéniques pharmaceutiques destinées à être consommées par voie orale par les humains.

Dans un mode de réalisation, la forme galénique unitaire est un comprimé, de
30 préférence un comprimé recouvert par un film. Le revêtement peut contenir des excipients, comme un agent filmogène (polymère), un plastifiant, un opacifiant, des pigments, des colorants et équivalents. Il est considéré que le choix de ces substances et des quantités à utiliser appartient à l'art. La composition de revêtement formant

un film peut être choisie, par exemple, parmi l'hypromellose, l'alcool polyvinylique, le dioxyde de titane, le talc, une couleur d'oxyde de fer avec ou sans plastifiant, comme le polyéthylène glycol, le polysorbate 80 ou la triacétine.

Les exemples suivants illustrent des modes de réalisation de formes galéniques unitaires selon la présente invention. Dans chaque cas, la forme galénique unitaire est un comprimé recouvert par un film.

Exemples 1 à 6

Composition de formule

Exemples	#1	#2	#3	#4	#5	#6
Ingrédients	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp
Capécitabine	125,00	150,00	175,00	250,00	350,00	500,00
Lactose anhydre	35,72	42,90	50,06	71,49	100,12	142,88
Hypromellose	3,57	4,28	5,00	7,14	10,00	14,28
Crospovidone	37,50	45,00	52,50	75,00	105,00	150,00
Pharmaburst C	89,30	107,16	125,00	178,60	250,00	357,20
Mannitol	23,21	27,85	32,50	46,43	65,00	92,84
Cellulose microcristalline	46,82	56,18	65,54	93,63	131,08	187,28
Stéarate de magnésium	8,22	9,86	11,50	16,43	23,00	32,88
Aspartame	15,54	18,64	21,75	31,07	43,50	62,16
Saccharine sodique	3,22	3,86	4,50	6,43	9,00	12,88
Vanilline	7,86	9,43	11,00	15,71	22,00	31,44
Mélange masquant l'amertume	1,47	1,76	2,06	2,94	4,12	5,88
Saveur de fraise #915.010	2,97	3,56	4,15	5,93	8,30	11,88
Eau purifiée ¹	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
Poids de l'amande	400,40 mg	480,48 mg	560,56 mg	800,80 mg	1121,12 mg	1601,60 mg
Enrobage de film opadry rose	8,00	9,61	11,00	16,00	22,00	32,03
Eau purifiée ¹	44,53	53,44	62,34	89,05	124,67	178,10
Poids total du comprimé	408,40 mg	490,09 mg	571,56 mg	816,80 mg	1143,12 mg	1633,63 mg

10 ¹ éliminée pendant la préparation

Procédure :

1. Mélanger la capécitabine avec le lactose anhydre et une partie de la crospovidone
2. Dissoudre l'hypromellose dans l'eau purifiée
- 5 3. Granuler le mélange obtenu dans l'étape 1 avec la solution de granulation obtenue dans l'étape 2
4. Broyer en condition humide la granulation obtenue dans l'étape 3
5. Sécher et broyer les granulés obtenus dans l'étape 4
6. Mélanger les granulés de l'étape 5 avec le Pharmaburst C, le reste de la
- 10 crospovidone, le mannitol, la cellulose microcristalline, l'aspartame, la saccharine sodique, la vanilline, le mélange masquant l'amertume et la saveur de fraise
7. Cribler le stéarate de magnésium, l'ajouter au mélange de l'étape 6 et mélanger
8. Comprimer le mélange à tablettes de l'étape 7 en amandes
- 15 9. Préparer la suspension d'enduction de film en dispersant le mélange de revêtement de film dans de l'eau purifiée
10. Recouvrir les amandes de l'étape 8 avec un film en utilisant la suspension d'enduction de film de l'étape 9

20 Exemples 7 à 12

Les compositions suivantes représentent les formules préférées sur la base d'un poids de base en mg par comprimé, le lactose étant remplacé par le mannitol.

Composition de formule

Exemples	#7	#8	#9	#10	#11	#12
Ingrédients	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp
Capécitabine	125,00	150,00	175,00	250,00	350,00	500,00
Mannitol	58,93	70,75	82,56	117,92	165,12	235,72
Hypromellose	3,57	4,28	5,00	7,14	10,00	14,28
Crospovidone	37,50	45,00	52,50	75,00	105,00	150,00
Pharmaburst C	89,30	107,16	125,00	178,60	250,00	357,20
Cellulose microcristalline	46,82	56,18	65,54	93,63	131,08	187,28

Exemples	#7	#8	#9	#10	#11	#12
Ingrédients	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp
Stéarate de magnésium	8,22	9,86	11,50	16,43	23,00	32,88
Aspartame	15,54	18,64	21,75	31,07	43,50	62,16
Saccharine sodique	3,22	3,86	4,50	6,43	9,00	12,88
Vanilline	7,86	9,43	11,00	15,71	22,00	31,44
Mélange masquant l'amertume	1,47	1,76	2,06	2,94	4,12	5,88
Saveur de fraise #915.010	2,97	3,56	4,15	5,93	8,30	11,88
Eau purifiée ¹	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
Poids de l'amande	400,40 mg	480,48 mg	560,56 mg	800,80 mg	1121,12 mg	1601,60 mg
Enrobage de film opadry rose	8,00	9,61	11,00	16,00	22,00	32,03
Eau purifiée ¹	44,53	53,44	62,34	89,05	124,67	178,10
Poids total du comprimé	408,40 mg	490,09 mg	571,56 mg	816,80 mg	1143,12 mg	1633,63 mg

¹ éliminée pendant la préparation

Procédure : similaire à celle des exemples 1 à 6, sauf que le lactose anhydre est remplacé par le mannitol dans l'étape 1.

5

Exemples 13 à 18

Les compositions suivantes représentent les formules préférées sur la base d'un poids de base en mg par comprimé, le Pharmaburst C et le lactose étant remplacés.

10

Composition de formule

Exemples	#13	#14	#15	#16	#17	#18
Ingrédients	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp
Capécitabine	125,00	150,00	175,00	250,00	350,00	500,00
Mannitol	58,93	70,75	82,50	117,86	165,00	235,72
Hypromellose	3,57	4,28	5,00	7,14	10,00	14,28
Crospovidone	62,50	75,01	87,50	125,00	175,00	250,00

Exemples	#13	#14	#15	#16	#17	#18
Ingrédients	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp	mg/ comp
Cellulose microcristalline	82,26	98,71	115,16	164,52	230,32	329,04
Stéarate de magnésium	7,41	8,90	10,37	14,82	20,74	29,64
Aspartame	15,54	18,64	21,76	31,08	43,52	62,16
Saccharine sodique	3,22	3,86	4,50	6,44	9,00	12,88
Vanilline	7,86	9,43	11,00	15,72	22,00	31,44
Mélange masquant l'amertume	1,47	1,76	2,06	2,94	4,12	5,88
Saveur de fraise #915.010	2,97	3,56	4,15	5,94	8,30	11,88
Eau purifiée ¹	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
Poids de l'amande	370,73 mg	444,90 mg	519,00 mg	741,46 mg	1038,00 mg	1482,92 mg
Enrobage de film opadry rose	7,41	8,90	10,38	14,83	20,76	29,66
Eau purifiée ¹	41,99	50,43	58,82	84,04	117,64	168,07
Poids total du comprimé	378,14 mg	453,80 mg	529,38 mg	756,29 mg	1058,76 mg	1512,58 mg

¹ éliminée pendant la préparation

Procédure : similaire à celle des exemples 1 à 6, sauf que le lactose anhydre est remplacé par le mannitol dans l'étape 1 et que le Pharmaburst C est éliminé dans l'étape 6.

Aspects de la désagrégation de la forme galénique

Dans ce qui suit est présentée une comparaison entre les temps de désagrégation du comprimé à désagrégation rapide de la présente invention et du comprimé commercialisé à des dosages de comprimé bas et élevés.

Les temps de désagrégation ont été obtenus en utilisant l'appareil de désagrégation USP sans disques et de l'eau à 37 °C. Le procédé de test expérimental et les temps de désagrégation résultants observés ont été réalisés selon le procédé de tests de désagrégation USP (USP 29, chapitres généraux, tests physiques <709>, qui est incorporé à ce document à titre de référence.

Pour l'objectif de ce test, la désagrégation n'implique pas la mise en solution totale de l'unité ou même de son constituant actif. La désagrégation totale est définie comme étant l'état dans lequel tout résidu de l'unité, sauf les fragments de revêtement insoluble ou de coque de capsule, restant sur le tamis de l'appareil de test est une
5 masse molle ne possédant pas une partie centrale ferme au toucher.

Appareil de désagrégation USP

L'appareil est constitué d'un assemblage de porte-panier, d'un bécher forme basse de 1000 ml possédant une hauteur de 138 mm à 160 mm et un diamètre interne
10 de 97 mm à 115 mm pour le fluide d'immersion, d'un arrangement thermostatique pour chauffer le fluide entre 35 et 39 et d'un dispositif permettant d'élever et d'abaisser le panier dans le fluide d'immersion à un taux de fréquence constant entre 29 et 32 cycles par minute sur une distance d'au moins 53 mm et d'au plus 57 mm. Le volume du fluide dans le récipient est tel qu'au niveau du point le plus élevé de la
15 course ascendante, le treillis métallique reste au moins à 15 mm en-dessous de la surface du fluide et descend au moins à 25 mm du fond du récipient pendant la course descendante. La partie supérieure de l'assemblage de porte-panier ne doit à aucun moment être submergée. Le temps requis pour la course ascendante est égal au temps requis pour la course descendante, et le changement du sens de la course est
20 une transition douce plutôt qu'une inversion brusque du déplacement. L'assemblage de porte-panier se déplace verticalement le long de son axe. Il n'y a pas de mouvement horizontal appréciable ou de mouvement de l'axe par rapport à la verticale.

Assemblage de porte-panier – L'assemblage de porte-panier est constitué de
25 six tubes transparents à extrémité ouverte, chacun d'une longueur de $77,5 \pm 2,5$ mm et possédant un diamètre interne de 20,7 mm à 23 mm et une paroi de 1,0 mm à 2,8 mm d'épaisseur ; les tubes sont maintenus en position verticale par deux plaques, chacune ayant un diamètre de 88 mm à 92 mm et une épaisseur de 5 mm à 8,5 mm, avec six orifices, chacun d'un diamètre de 22 mm à 26 mm, tous à la même distance
30 du centre de la plaque et espacés de la même manière les uns des autres. Un crible en fil métallique tissé est fixé à la surface inférieure de la plaque inférieure, lequel est une armature toile carrée possédant des ouvertures de 1,8 mm à 2,2 mm et un diamètre de fil métallique de 0,57 mm à 0,66 mm. Les pièces de l'appareil sont

assemblées et maintenues de manière rigide au moyen de trois boulons passant à travers les deux plaques. Un moyen approprié est fourni pour suspendre l'assemblage de porte-panier au dispositif d'élévation et de descente au moyen d'un point sur son axe.

- 5 La conception de l'assemblage de porte-panier peut varier quelque peu, à condition que les spécifications pour les tubes de verre et la taille des mailles soient maintenues.

Disques – Les disques ne sont pas utilisés.

10 Procédure

- Comprimés enrobés et non enrobés – Placer 1 unité de dosage dans chacun des six tubes du panier. Faire fonctionner l'appareil en utilisant, comme fluide d'immersion, de l'eau ou un milieu spécifié maintenu à 37 ± 2 . A la fin de la limite de temps spécifiés dans la monographie, retirer le panier du fluide et observer les comprimés pour voir si tous les comprimés se sont désagrégés complètement. Si 1 ou 2 comprimés ne se sont pas désagrégés complètement, répéter le test sur 12 comprimés supplémentaires. Les conditions sont remplies si au moins 16 des 18 comprimés testés au total se sont désagrégés.

20 Temps de désagrégation dans de l'eau à 37 °C (appareil de désagrégation USP)

Forme galénique unitaire	Temps
<u>Capécitabine – comprimés à déségrégation rapide</u>	
125 mg – Exemple 1	50 secondes (0,8 minute)
500 mg – Exemple 6	55 secondes (0,9 minute)
125 mg – Exemple 7	secondes (1,2 minute)
500 mg – Exemple 12	secondes (1,8 minute)
125 mg – Exemple 13	60 secondes (1 minute)
500 mg – Exemple 18	75 secondes (1,3 minute)
Comprimés Xeloda® commercialisés (disponibles auprès de Roche Laboratories)	
150 mg	390 secondes (6,5 minutes)
500 mg	695 secondes (11,6 minutes)

Comme on peut le voir dans le tableau ci-dessus, les comprimés de capécitabine à désagrégation rapide de l'invention présentent des temps de désagrégation dans l'eau qui sont approximativement huit à trente fois plus courts que ceux des comprimés actuellement commercialisés à leurs dosages bas et élevés, respectivement.

Bien que l'invention ait été illustrée en se référant à des modes de réalisation spécifiques et préférés, l'homme du métier comprendra que des variations et des modifications peuvent être réalisées par l'intermédiaire d'expérimentation et de pratique de routine de l'invention. Par conséquent, l'invention n'est pas limitée par la description précédente et est définie par les revendications annexées et leurs équivalents.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique recouverte par un film comprenant de la capécitabine et au moins un désagrégeant, ladite composition se désagrégeant dans l'eau à 37 °C dans un appareil de désagrégeation USP en moins de 2 minutes et possédant une dureté de 8 à 13 en unité Strong Cobb.
- 5
2. Composition selon la revendication 1, comprenant environ 10 % à environ 50 % de capécitabine sur la base du poids total de la composition en amande.
3. Composition selon la revendication 2, comprenant environ 50 mg à environ
- 10 1500 mg de capécitabine.
4. Composition selon la revendication 3, comprenant environ 100 mg à environ 750 mg de capécitabine.
- 15 5. Composition selon la revendication 3, comprenant environ 125 mg, 175 mg, 250 mg, 350 mg ou 500 mg de capécitabine.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle au moins un désagrégeant est choisi dans le groupe constitué par une crospovidone possédant une
- 20 taille de particule allant de moins de 15 microns pour 90 % des particules à moins de 400 microns pour 90 % des particules, la croscarmellose sodique, le glycolate d'amidon sodique, l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, le Pharmaburst C ou n'importe quelle combinaison desdits désagrégeants.
- 25 7. Composition selon la revendication 5, dans laquelle le désagrégeant représente environ 10 % à environ 50 % par forme galénique unitaire.
8. Composition selon la revendication 6, dans laquelle le désagrégeant représente environ 20 % à environ 40 % par forme galénique unitaire.

9. Composition selon la revendication 7, dans laquelle le désagrégant représente environ 30 % par forme galénique unitaire.
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, qui contient en outre un
5 alcool polyhydrique directement compressible.
11. Composition selon la revendication 9, dans laquelle l'alcool est le mannitol et comprend environ 2 % à environ 25 % par forme galénique unitaire.
- 10 12. Composition selon la revendication 10, dans laquelle le mannitol comprend environ 4 % à environ 20 % par forme galénique unitaire.
13. Composition selon la revendication 11, dans laquelle le mannitol comprend environ 6 % à environ 16 % par forme galénique unitaire.
15
14. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, qui contient environ 4 % à environ 30 % de cellulose microcristalline par forme galénique unitaire.
15. Composition selon la revendication 13, qui contient environ 8 % à environ 25 %
20 de cellulose microcristalline par forme galénique unitaire.
16. Composition selon la revendication 14, qui contient environ 12 % à environ 22 % de cellulose microcristalline par forme galénique unitaire.
- 25 17. Composition selon la revendication 1, dans laquelle la composition pharmaceutique se désagrège en moins de 1 minute.
18. Composition selon la revendication 1, qui contient un liant choisi dans le groupe constitué par l'hydroxypropyl méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la povidone,
30 l'amidon pré-gélatinisé et l'amidon de maïs gonflant à froid.
19. Composition selon la revendication 17, dans laquelle la capécitabine comprend environ 50 mg à environ 1500 mg par forme galénique unitaire.

20. Composition selon la revendication 19, dans laquelle la capécitabine comprend environ 100 mg à environ 750 mg par forme galénique unitaire.
- 5 21. Composition selon la revendication 18, dans laquelle la capécitabine comprend 125 mg, 150 mg, 175 mg, 250 mg, 350 mg ou 500 mg par forme galénique unitaire.
22. Composition pharmaceutique qui se désagrège dans l'eau à 37 °C dans un appareil de désagrégation USP en moins de 1 minute comprenant de la capécitabine,
10 au moins un désagrégant, un liant, au moins une matière de charge, un lubrifiant, au moins un agent édulcorant et au moins une saveur.
23. Composition pharmaceutique selon la revendication 22, caractérisée en ce qu'elle est recouverte par un film.
- 15 24. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 22, caractérisée en ce qu'elle est exempte de lactose.
25. Composition pharmaceutique selon la revendication 23, comprenant 125 mg de
20 capécitabine, 35,72 mg de lactose anhydre, 3,57 mg d'hypromellose, 37,50 mg de crospovidone, 89,30 mg de Pharmaburst C, 23,21 mg de mannitol, 46,82 mg de cellulose microcristalline, 8,22 mg de stéarate de magnésium, 15,54 mg d'aspartame, 3,22 mg de saccharine sodique, 7,86 mg de vanilline, 1,47 mg d'un mélange masquant l'amertume et 2,97 mg de saveur de fraise.
- 25 26. Composition pharmaceutique selon la revendication 23, comprenant 150 mg de capécitabine, 42,90 mg de lactose anhydre, 4,28 mg d'hypromellose, 45,00 mg de crospovidone, 107,16 mg de Pharmaburst C, 27,85 mg de mannitol, 56,18 mg de cellulose microcristalline, 9,86 mg de stéarate de magnésium, 18,64 mg d'aspartame,
30 3,86 mg de saccharine sodique, 9,43 mg de vanilline, 1,76 mg d'un mélange masquant l'amertume et 3,56 mg de saveur de fraise.

27. Composition pharmaceutique selon la revendication 23, comprenant 175 mg de capécitabine, 50,06 mg de lactose anhydre, 5,00 mg d'hypromellose, 52,50 mg de crospovidone, 125,00 mg de Pharmaburst C, 32,50 mg de mannitol, 65,54 mg de cellulose microcristalline, 11,50 mg de stéarate de magnésium, 21,75 mg
5 d'aspartame, 4,50 mg de saccharine sodique, 11,00 mg de vanilline, 2,06 mg d'un mélange masquant l'amertume et 4,15 mg de saveur de fraise.

28. Composition pharmaceutique selon la revendication 23, comprenant 250 mg de capécitabine, 71,49 mg de lactose anhydre, 7,14 mg d'hypromellose, 75,00 mg de
10 crospovidone, 178,60 mg de Pharmaburst C, 46,43 mg de mannitol, 93,63 mg de cellulose microcristalline, 16,43 mg de stéarate de magnésium, 31,07 mg d'aspartame, 6,43 mg de saccharine sodique, 15,71 mg de vanilline, 2,94 mg d'un mélange masquant l'amertume et 5,93 mg de saveur de fraise.

15 29. Composition pharmaceutique selon la revendication 23, comprenant 350 mg de capécitabine, 100,12 mg de lactose anhydre, 10,00 mg d'hypromellose, 105,00 mg de crospovidone, 250,00 mg de Pharmaburst C, 65,00 mg de mannitol, 131,08 mg de cellulose microcristalline, 23,00 mg de stéarate de magnésium, 43,50 mg
20 d'aspartame, 9,00 mg de saccharine sodique, 22,00 mg de vanilline, 4,12 mg d'un mélange masquant l'amertume et 8,30 mg de saveur de fraise.

30. Composition pharmaceutique selon la revendication 23, comprenant 500 mg de capécitabine, 142,88 mg de lactose anhydre, 14,28 mg d'hypromellose, 150,00 mg de crospovidone, 357,20 mg de Pharmaburst C, 92,84 mg de mannitol, 187,28 mg de
25 cellulose microcristalline, 32,88 mg de stéarate de magnésium, 62,16 mg d'aspartame, 12,88 mg de saccharine sodique, 31,44 mg de vanilline, 5,88 mg d'un mélange masquant l'amertume et 11,88 mg de saveur de fraise.

31. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 125,00 mg de
30 capécitabine, 3,57 mg d'hypromellose, 37,50 mg de crospovidone, 89,30 mg de Pharmaburst C, 58,93 mg de mannitol, 46,82 mg de cellulose microcristalline, 8,22 mg de stéarate de magnésium, 15,54 mg d'aspartame, 3,22 mg de saccharine

sodique, 7,86 mg de vanilline, 1,47 mg d'un mélange masquant l'amertume et 2,97 mg de saveur de fraise.

32. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 150,00 mg de
5 capécitabine, 4,28 mg d'hypromellose, 45,00 mg de crospovidone, 107,16 mg de Pharmaburst C, 70,75 mg de mannitol, 56,18 mg de cellulose microcristalline, 9,86 mg de stéarate de magnésium, 18,64 mg d'aspartame, 3,86 mg de saccharine sodique, 9,43 mg de vanilline, 1,76 mg d'un mélange masquant l'amertume et 3,56 mg de saveur de fraise.

10

33. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 175,00 mg de
capécitabine, 5,00 mg d'hypromellose, 52,50 mg de crospovidone, 125,00 mg de Pharmaburst C, 82,56 mg de mannitol, 65,54 mg de cellulose microcristalline, 11,50 mg de stéarate de magnésium, 21,75 mg d'aspartame, 4,50 mg de saccharine
15 sodique, 11,00 mg de vanilline, 2,06 mg d'un mélange masquant l'amertume et 4,15 mg de saveur de fraise.

34. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 250,00 mg de
capécitabine, 7,14 mg d'hypromellose, 75,00 mg de crospovidone, 178,60 mg de
20 Pharmaburst C, 117,92 mg de mannitol, 93,63 mg de cellulose microcristalline, 16,43 mg de stéarate de magnésium, 31,07 mg d'aspartame, 6,43 mg de saccharine sodique, 15,71 mg de vanilline, 2,94 mg d'un mélange masquant l'amertume et 5,93 mg de saveur de fraise.

25 35. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 350,00 mg de capécitabine, 10,00 mg d'hypromellose, 105,00 mg de crospovidone, 250,00 mg de Pharmaburst C, 165,12 mg de mannitol, 131,08 mg de cellulose microcristalline, 23,00 mg de stéarate de magnésium, 43,50 mg d'aspartame, 9,00 mg de saccharine sodique, 22,00 mg de vanilline, 4,12 mg d'un mélange masquant l'amertume et
30 8,30 mg de saveur de fraise.

36. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 500,00 mg de capécitabine, 14,28 mg d'hypromellose, 150,00 mg de crospovidone, 357,20 mg de

Pharmaburst C, 235,72 mg de mannitol, 187,28 mg de cellulose microcristalline, 32,88 mg de stéarate de magnésium, 62,16 mg d'aspartame, 12,88 mg de saccharine sodique, 31,44 mg de vanilline, 5,88 mg d'un mélange masquant l'amertume et 11,88 mg de saveur de fraise.

5

37. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 125,00 mg de capécitabine, 3,57 mg d'hypromellose, 62,50 mg de crospovidone, 58,93 mg de mannitol, 82,26 mg de cellulose microcristalline, 7,41 mg de stéarate de magnésium, 15,54 mg d'aspartame, 3,22 mg de saccharine sodique, 7,86 mg de vanilline, 1,47 mg
10 d'un mélange masquant l'amertume et 2,97 mg de saveur de fraise.

38. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 150,00 mg de capécitabine, 4,28 mg d'hypromellose, 75,01 mg de crospovidone, 70,75 mg de mannitol, 98,71 mg de cellulose microcristalline, 8,90 mg de stéarate de magnésium,
15 18,64 mg d'aspartame, 3,86 mg de saccharine sodique, 9,43 mg de vanilline, 1,76 mg d'un mélange masquant l'amertume et 3,56 mg de saveur de fraise.

39. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 175,00 mg de capécitabine, 5,00 mg d'hypromellose, 87,50 mg de crospovidone, 82,50 mg de
20 mannitol, 115,16 mg de cellulose microcristalline, 10,37 mg de stéarate de magnésium, 21,76 mg d'aspartame, 4,50 mg de saccharine sodique, 11,00 mg de vanilline, 2,06 mg d'un mélange masquant l'amertume et 4,15 mg de saveur de fraise.

40. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 250,00 mg de capécitabine, 7,14 mg d'hypromellose, 125,00 mg de crospovidone, 117,86 mg de
25 mannitol, 164,52 mg de cellulose microcristalline, 14,82 mg de stéarate de magnésium, 31,08 mg d'aspartame, 6,44 mg de saccharine sodique, 15,72 mg de vanilline, 2,94 mg d'un mélange masquant l'amertume et 5,94 mg de saveur de fraise.

30 41. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 350,00 mg de capécitabine, 10,00 mg d'hypromellose, 175,00 mg de crospovidone, 165,00 mg de mannitol, 230,32 mg de cellulose microcristalline, 20,74 mg de stéarate de

magnésium, 43,52 mg d'aspartame, 9,00 mg de saccharine sodique, 22,00 mg de vanilline, 4,12 mg d'un mélange masquant l'amertume et 8,30 mg de saveur de fraise.

42. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 500,00 mg de capécitabine, 14,28 mg d'hypromellose, 250,00 mg de crospovidone, 235,72 mg de mannitol, 329,04 mg de cellulose microcristalline, 29,64 mg de stéarate de magnésium, 62,16 mg d'aspartame, 12,88 mg de saccharine sodique, 31,44 mg de vanilline, 5,88 mg d'un mélange masquant l'amertume et 11,88 mg de saveur de fraise.

10

43. Compositions pharmaceutiques nouvelles et utilisations, essentiellement comme précédemment décrit dans ce document.