

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 31684 B1**

(51) Cl. internationale :  
**A61K 9/20; A61K 31/4422**

(43) Date de publication :  
**01.09.2010**

---

(21) N° Dépôt :  
**32628**

(22) Date de Dépôt :  
**17.02.2010**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2007/006517 23.07.2007**

(71) Demandeur(s) :  
**PHARMATHEN S.A., 6, DERVENAKION STR., GR-153 51 PALLINI ATTIKIS (GR)**

(72) Inventeur(s) :  
**KARAVAS, Evangelos ; KOUTRIS, Efthimios ; KOUTRI, Ioanna ; STATHAKI, Eleni**

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

---

(54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT UN ANTAGONISTE DES CANAUX CALCIQUES DE TYPE DIHYDROPYRIDINE ET SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION PORTE SUR LA FORMULATION DE FORMES POSOLOGIQUES SOLIDES COMPRENANT UNE QUANTITÉ THÉRAPEUTIQUEMENT EFFICACE D'UN ANTAGONISTE DES CANAUX CALCIQUES DE TYPE DIHYDROPYRIDINE, TELS QUE LA LERCANIDIPINE OU UN SEL DE CELLE-CI, EN COMBINAISON AVEC DU DIOXYDE DE SILICIUM COLLOÏDAL TEL QUE L'AEROSIL<sub>2</sub> POUR AUGMENTER LA BIODISPONIBILITÉ ET AMÉLIORER LA SOLUBILITÉ. L'INVENTION PORTE ÉGALEMENT SUR UN PROCÉDÉ POUR LA PRÉPARATION DE CES FORMES POSOLOGIQUES PAR GRANULATION PAR VOIE HUMIDE.

RESUME

La présente invention porte sur la formulation de formes posologiques solides comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un antagoniste des canaux calciques de type dihydropyridine, tels que la Lercanidipine ou un sel de celle-ci, en combinaison avec du dioxyde de silicium colloïdal tel que l'Aerosil™ pour augmenter la biodisponibilité et améliorer la solubilité. L'invention porte également sur un procédé pour la préparation de ces formes posologiques par granulation par voie humide.

**COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT UN ANTAGONISTE DES CANAUX CALCIQUES DE TYPE DIHYDROPYRIDINE ET SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION** 01 SEPT 2010**CHAMP TECHNIQUE DE L'INVENTION**

La présente invention est relative à l'amélioration des formes de dosage tels que cachets et gélules et en particulier à une formulation pour l'administration orale avec une meilleure biodisponibilité comprenant une quantité thérapeutique efficace d'inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, et plus particulièrement le Lercanidipine ou son sel, dérivé et polymorphe et une méthode pour sa préparation.

**ORIGINE DE L'INVENTION**

Les composés de l'inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, tel que l'amlopidipine, nifédipine, lacidipine, sont des composés connus pour être extrêmement utiles parmi d'autres dans le traitement de l'hypertension et des maladies coronaires.  
(méthyle 1, 1-N-triméthyl-N-(3, 3-diphénylpropyl) amino éthyle 1, 4-di hydro- 6 -diméthyle (3-nitrophényl) pyridine-3, 5-di carboxylate) est un grand inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine lipophile ayant une longue durée d'action et une haute sélectivité vasculaire. Il est normalement utilisé en dose de 10 à 20 mg par jour, le maximum étant de 30 mg par jour. Le Lercanidipine est rapidement absorbé à la suite de l'administration orale et les niveaux de pic de plasma apparaissent de 1,5 à 3H après la dose, mais il souffre d'un métabolisme de première passe.

Les inhibiteurs de canal calcique : dihydropyridine ont une faible solubilité dans l'eau et cela résulte en biodisponibilité basse de l'ingrédient actif.

Les médicaments ayant une faible solubilité dans l'eau (ce qui veut dire une solubilité dans l'eau, à 20 deg C, inférieure à 0,1% du poids) causent des problèmes supplémentaires de formulation dus à leur pauvre taux et étendue de dissolution dans les milieux liquides, y compris les fluides gastro-intestinaux, ce qui a pour conséquences une faible absorption dans la circulation systémique après l'ingestion orale.

Dans le but de fabriquer une composition contenant un médicament tel qu'il permet une absorption maximale dans la zone gastro-intestinale, il est nécessaire d'incorporer dans la composition un élément qui augmente la solubilité du médicament pour lui permettre de se dissoudre dans les fluides gastro-intestinaux.

Des méthodes différentes sont déjà connues pour la préparation industrielle des formes de doses orales comprenant un inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, et en particulier le Lercanidipine ou un de ses sels pharmaceutiques acceptables comme ingrédient actif du a ses propriétés thérapeutiques utiles. Mais malgré tout, les fabrications précédentes ont rencontré de substantielles difficultés dans la production des formulations orales solides d'une biodisponibilité désirable du à la pauvre solubilité dudit ingrédient actif.

Il connu que des composés actifs de forme déstructurés ont souvent une plus haute biodisponibilité que les composés actifs cristallins correspondants. Les ingrédients actifs déstructurés doivent être formulés avec précautions car ils ont tendance à se recristalliser, ayant pour conséquences une biodisponibilité qui ne peut plus être reproduite, ou diminuée sensiblement après un certain temps d'entreposage, ceci étant du à la dégradation des produits.

EP 0 385 582 révèle que la composition de nifédipine a des particules de grandeur inférieure à 100 microns. Bien que le contrôle de la dissolution de nifédipine soit effectué en étalant le

matériau sur une large surface spécifique, les petits cristaux de l'ingrédient actif ont tendance à se regrouper et reformer de plus grosses particules.

EP 557 244 révèle une composition contenant du nifédipine qui a été pulvérisé en petits cristaux pour augmenter la solubilité, et avec un polymère de gel hydrophile pour diminuer et contrôler le taux de dissolution et d'absorption. Mais, la plus petite taille à laquelle le nifédipine peut être pulvérisé en utilisant un équipement conventionnel est d'environ 1 micron, et cette taille n'est toujours pas assez petite pour permettre la dissolution et l'absorption complète du nifédipine.

De plus, à moins que la taille du cristal soit contrôlée précautionneusement pour qu'elle soit la même dans tous les lots, les caractéristiques libérées peuvent varier d'un lot à l'autre.

GB 1 456 618 révèle l'augmentation de la dissolution et absorption du nifédipine par la préparation d'une solution solide du nifédipine dans du glycol de polyéthylène en présence d'un agent surfactant.

EP 0 448 091 révèle un dihydropyridine avec un surfactant mais de larges quantités de surfactants causent une irritation à l'estomac des patients.

De plus, l'utilisation de surfactants, d'agents de solubilisation et de certains excipients qui ont une surface particulière mènent fréquemment à des formes administrées dans lesquelles les produits sont indésirablement volumineux. Pour avaler plus facilement, ces cachets ou gélules ont généralement des formes spécifiques comme par exemple des ellipsoïdes ou des formes allongées, mais ceci ne donne plus de résultats satisfaisants dans des produits pesant plus de 400 mg. Prendre des produits plus petits et plus souvent n'est pas non plus une solution satisfaisante.

Bien que chacune des licences ci-dessus représente une tentative pour surmonter les problèmes d'instabilité associés aux compositions pharmaceutiques comprenant un inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, il y a toujours la nécessité d'améliorer la biodisponibilité de telles compositions pharmaceutiques.

## SOMMAIRE DE L'INVENTION

Ainsi, c'est l'objet de l'invention que de fournir une formulation améliorée de dose solide pour l'administration orale contenant un inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, et en particulier le Lercanidipine ou son sel comme ingrédient actif, qui surmonte les déficiences des fabrications précédentes et donc la biodisponibilité de l'ingrédient actif.

Un autre aspect de l'invention est de fournir une formulation de dose solide pour l'administration orale contenant un inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine et en particulier le lercanidipine ou son sel comme ingrédient actif, qui est biodisponible et efficace avec suffisamment de durée de vie, de bonnes propriétés pharma techniques en harmonie avec le patient et qui réduit les effets secondaires possibles.

En plus, un autre aspect de la présente invention est de fournir une formulation de dose solide pour l'administration orale contenant un inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, et en particulier le Lercanidipine ou son sel comme ingrédient actif, qui peut être préparé en dose de différentes forces en ajustant proportionnellement les quantités d'excipients et d'ingrédients actifs, fournissant ainsi une linéarité pharma technique, sans affecter le profil de dissolution et la biodisponibilité de l'ingrédient actif.

Un aspect suivant de la présente invention est de fournir une méthode pour une formulation de dose solide et stable pour l'administration orale contenant un inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, et en particulier le Lercanidipine ou son sel comme ingrédient actif, étant stable pour une longue période de temps et améliorant les caractéristiques pharma techniques de la composition.



En accord avec les sujets de la présente invention, une composition pharmaceutique pour l'administration orale est fournie, comprenant un inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, et en particulier le Lercanidipine ou un de ses sels pharmaceutiques acceptables, dérivé et polymorphe comme ingrédient actif, et un montant efficace de dioxine de silicone colloïdal tel que l'Aérosil comme agent pour améliorer la biodisponibilité.

Selon une autre configuration de la présente invention, un procédé pour la formulation de formes de dose solide pour l'administration orale tels que des cachets, gélules et sachets, contenant un inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, et en particulier le Lercanidipine ou un de ses sels pharmaceutiques acceptables, dérivés et polymorphes, comme ingrédient actif est fourni, et comprend :

- dissolution de la quantité totale dudit ingrédient actif, une part de la quantité totale de dioxine de silicone colloïdal et en option, un liant de dissolution dans le solvant eau/EtOH ;
- Addition dans la solution formée de la partie restante de la dioxine de silicone colloïdale et d'un excipient optionnel tel qu'un diluant, désintégrant, liant, glisseur, lubrifiant et granulation humide ;
- Séchage de la masse humide ;
- Tamisage de la masse sèche et addition au mélange tamisé des quantités totales d'au moins un excipient tel qu'un liant, un agent humide, un diluant, un désintégrant, un lubrifiant et/ou un glisseur et mixage jusqu'à l'uniformité, et
- Formatage du mélange résultant en dose solide par, soit une compression en cachet de la forme désirée ou par le remplissage de la gélule ou du sachet.

D'autres configurations préférées suivantes de la présente invention sont décrites dans les revendications annexes 2 à 11 et 13 à 16.

D'autres sujets et avantages de l'invention présente deviendront évidents aux spécialistes aux vues des descriptions détaillées suivantes.

#### DESCRIPTION SUCCINTE DES DESSINS

Les figs 1 et 2 montrent les valeurs moyennes de plasma pour la composition de l'Exemple 1 selon l'invention présente.

Les figs 3 et 4 montrent les valeurs moyennes de plasma pour les compositions de l'Exemple 3 selon l'invention présente

Les figs 5, 6 et 7 montrent les spectres X-RD de Lercanidipine HCl destructuré, placebo de la composition de l'Exemple 3, composition de l'Exemple 3 de l'invention présente.

La fig. 8 le SEM de Lercanidipine HCl destructuré

La fig 9 montre le SEM des dispersions fines de Lercanidipine HCl destructuré et la dioxine de silicone colloïdal de l'invention présente.

#### DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Pour les besoins de l'invention présente, une composition pharmaceutique comprenant un ingrédient actif peu soluble ( Inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, par ex.

Lercanidipine ou un de ses sels pharmaceutiques acceptable) est considéré être « stable » si ledit ingrédient se dégrade plus ou moins lentement qu'il ne le fait dans sa propre et/ou dans des compositions pharmaceutiques connues.

L'ingrédient actif ( un inhibiteur e canal calcique dihydropyridine, et en particulier le Lercanidipine ou un de ses sels pharmaceutiques acceptable) contenu dans une forme de dose est de «biodisponibilité améliorée », si quand administrée et relâchée dans la forme de dose, absorbée et en conséquences atteint de plus hautes concentration dans le plasma que les

produits du marché contenant la même quantité du même ingrédient actif et recommandés pour la même utilisation.

Bien que la composition pharmaceutique puisse être de formes différentes, les formes solides préférées sont les cachets, gélules et sachets.

Etonnamment, il a été trouvé que le sujet de l'invention présente est effectué en employant du dioxyde de silicone colloïdal telle que Aérosil™ dans le but d'améliorer la biodisponibilité de l'ingrédient actif.

Comme déjà mentionné, les inhibiteurs de canal calcique : dihydropyridine tels que le Lercanidipine HCl ont une faible solubilité reflétant ainsi une pauvre biodisponibilité de la substance active.

Le dioxyde de silicone colloïdal est un silicate brûlé sous-microscopique avec une dimension de particule d'environ 15 nm. C'est une poudre légère, libre, bleu très clair, sans odeur, sans goût, non granuleuse. Le dioxyde de silicone colloïdal est largement utilisé en pharmacie. Ses particules de petites tailles et d'ère de surface spécifique lui donne les caractéristiques désirables de flux pour être exploité à l'amélioration des propriétés de flux des poudres sèches.

Quand le dioxyde de silicone colloïdal est incorporé dans une composition pharmaceutique selon la présente invention, une dispersion de fines des particules de l'ingrédient actif sur la surface de celui-ci se forme résultant en un système à phase unique. Ledit système à phase unique améliore la dissolubilité de l'ingrédient actif.

L'ingrédient actif (inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine tel que le Lercanidipine ou son sel, dérivé et polymorphe) et un montant approprié de dioxyde de silicone colloïdal tel que l'Aérosil™ sont dissous dans un solvant dans le but de former une dispersion de fines, et en conséquences un liant est ajouté dans le mélange. La portion restante du dioxyde de silicone colloïdal et un excipient optionnel sont ajoutés dans la solution et mis en granulation humide.

Après le séchage de la masse humide et tamisage de celle-ci, n'importe quel excipient est ensuite ajouté. La composition est ensuite mélangée jusqu'à uniformité. La composition résultante peut être compressée.

De plus, n'importe quel excipient peut être ajouté en option à la composition ci-dessus, sachant qu'il est compatible avec l'ingrédient actif de la composition, dans le but de surmonter les problèmes associés avec les propriétés de faible flux et caractéristiques pharmaceutiques défavorables de ces substances, et dans le but d'améliorer la stabilité du médicament et de la propre vie du produit pharmaceutique, et fournir un produit montrant une excellente biodisponibilité.

L'invention présente peut être appliquée, dans la formulation des cachets, gélules, sachets ou autres formes de dose pour l'administration, orale ou sous la langue, d'un ingrédient actif ayant des problèmes de solubilité et de biodisponibilité.

De plus, il est possible de préparer des doses de différentes forces en utilisant la quantité appropriée de la même composition, limitant ainsi le coût de production et minimisant le nombre, et en conséquences le coût des études cliniques requises pour l'approbation du produit par les autorités.

Le procédé de manufacture pour la préparation selon la présente invention est plus simple et peu onéreux en comparaison des autres méthodes.

De plus, dans une première configuration, l'invention présente fournit une composition pharmaceutique comprenant entre 0,5 et 30 % du poids de Lercanidipine ou son sel et entre 3 et 30 % du poids de dioxyde de silicone colloïdal. Le rapport de poids entre le Lercanidipine ou son sel et du dioxyde de silicone colloïdale est de préférence 10:1 à 1:60.

Les composés pharmaceutiques préférés selon l'invention présente comprennent entre 3 et 30%, de préférence entre 5 et 25% et mieux entre 7 et 20% du poids de dioxyde de silicone Colloïdal, tel que l'Aérosil™.

Un liant, si présent, peut être dans un montant de 15% du poids et l'agent humidifiant, si présent, peut être généralement de 5% du poids.

Les compositions pharmaceutiques préférées sont sous la forme de doses solides pour l'administration orale ou sous la langue telles que cachets, gélules, capsules, pastilles, pilules, losanges et autres, de toutes les formes et dimensions recouvertes ou non.

Tous les pourcentages donnés ci-dedans sont en poids sur le total de la composition, sauf indication contraire.

Une autre configuration de l'invention présente est l'utilisation d'un procédé de granulation humide pour la préparation des formes de doses solides pour l'administration orale telles que les cachets, gélules et sachets contenant le Lercanidipine ou son sel, dérivé et polymorphe. Le procédé de granulation humide consiste en :

- dissolution de la quantité totale de l'inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, et en particulier le Lercanidipine ou un de ses sels pharmaceutiques acceptables comme ingrédient actif, une portion de dioxyde de silicone colloïdal pour améliorer la biodisponibilité et optionnellement un liant dans un solvant eau/EtHO ;
- addition à la solution formée de la partie restante du dioxyde de silicone colloïdal et un excipient optionnel tel qu'un diluant, un liant, un désintégrant, un lubrifiant, un glisseur, une granulation humide lubrifiante ;
- dissolution de l'agent humidifiant dans une petite quantité de solvant eau/EtHO, et travaillé selon la première solution ;
- séchage de la masse humide
- tamisage de la masse humide et addition au mélange tamisé de la quantité totale d'au moins un des excipients tel qu'un liant, agent humidifiant, diluant, désintégrant, lubrifiant et/ou un glisseur et mélange jusqu'à uniformité, et
- formatage du mélange résultant en dose solide soit en le compressant dans la forme de cachet désiré soit en remplissant des gélules ou des sachets.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention présente peuvent aussi contenir un ou plus d'ingrédients de formatage sélectionnés d'un large éventail d'excipients. Selon les propriétés désirées du formatage, n'importe quel nombre d'ingrédients peut être sélectionné, seul ou en combinaison, basés sur la connaissance de leurs utilisations dans la préparation de compositions de doses solides.

De tels ingrédients incluent, mais ne sont pas limités à, des diluants, liants, aides à la compression, des intégrants, surfaçants, agents humidifiant, anti oxydants, glisseurs, lubrifiants, arômes, déshumidificateur, colorants, adoucisseurs, agents de couverture et conservateurs.

Les excipients doivent être compatibles avec l'inhibiteur de canal calcique ou son sel si bien qu'il n'interfère pas avec celui-ci dans la composition.

Les diluants peuvent être, par exemple, le carbonate de calcium, le phosphate de calcium dibasique, le phosphate de calcium tribasique, le sulfate de calcium, la cellulose microcristalline, la cellulose siliciée microcristalline, cellulose en poudre, dextrates, dextrose,

fructose, lactitol, anhydride de lactose, monohydrate de lactose, di hydrate de lactose, tri hydrate de lactose, mannitol sorbitol, amidon, amidons pregélatinisés, sucrose, xylitol, maltodextrine de maltose, maltitol.

Les liants peuvent être, par exemple, le mucilage d'acacia, acide alginique, carbogène, calcium de carbométhyl cellulose, sodium de carboxyméthylcellulose, cellulose microcristalline, poudre de cellulose, cellulose éthyle, gélatine, glucose liquide, gomme de guar, cellulose hydrox éthyle, cellulose hydroxypropyl, cellulose hydroxypropylméthyl, maltodextrine, méthylcellulose, polydextrose, oxide de polyéthylène, povidone, algine de sodium, pâte d'amidon, amidon pré-gélatinisé, sucrose.

Les desintégrants peuvent être, par exemple, de l'acide alginique, dioxyde de carbone, calcium de caboxyméthyl cellulose, sodium de carboxyméthylcellulose, docuse de sodium, gomme de guar, cellulose hydroxypropyle, méthylcellulose, potassium de polacriline, poloxamère, povidone, algine de sodium, cabonate de glycine de sodium, sulfate de laulyl de sodium, glycolate d'amidon de sodium, amidon, amidon pré-gélatinisé.

Les agents humidifiant peuvent être des copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène et blocks polymères, disponibles dans le commerce comme Pluronic™ ou Poloxamer™, cholestérines éthoxylées, commercialement disponibles comme les vitamines dérivées Solutan™, par ex. Vitamines E dérivées comme le succédané de glycol de polyéthylène tocophérol (TPGS), dodécysulfate de sodium ou lauryl sulfate de sodium ; l'acide de bile ou son sel, par ex. acide cholique, acide glycolique ou un sel.

Les glisseurs peuvent être par ex. silicate de calcium, poudre de cellulose, amidon, talc, dioxyde de silicone colloïdal.

Les lubrifiants peuvent être par ex., glycol de polyéthylène 4000, glycol de polyéthylène 6000, sulfate lauryl de sodium, amidon, talc.

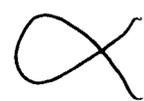
Les exemples suivants illustrent les configurations préférées en accord avec l'invention présente sans limiter la capacité ou l'esprit de l'invention:

EXEMPLES

Exemple 1 : cachet de 20mg de (Comp.1)

<b>Ingredients</b>	<b>%</b>	<b>20mg Tablet</b>
<b>Internal Phase</b>		
Lercanidipine HCl	10.00	20.00
Microcellac	40.00	80.00
Microcrystalline Cellulose	25.00	50.00
Starch 1500	17.00	34.00
Primojel	2.00	4.00
HPC	5.00	10.00
<i>Purified Water</i>		30.00
<i>EtOH</i>		24.00
<b>External phase</b>		
Mg Stearate	1.00	2.00
	<b>Total weight</b>	200.00

Les cachets de la formulation ci-dessus ont été préparés selon le procédé de la manufacture : HPC a été dissous dans un solvant eau/EtOH. Le HCl a été mélangé avec le Microcellac, cellulose microcristalline, Starch 1500 et Primojel pour former un mélange homogène. Le mélange ci-dessus a été travaillé avec une solution de HPC. La masse granulaire a été séchée.



Finalement Stéarate de Mg a été ajouté aux granulés secs et mélangés jusqu'à complète homogénéité. Le granulat résultant a été compressé en cachets.

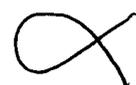
Les cachets produits ont été testés pour la dureté, friabilité, désintégration, et eau contenue. Tous les tests ont été effectués suivant la Pharmacopée Européenne 5.1 et étaient bien dans le cadre des spécifications.

Exemple 2 : Cachet de 20 mg de (Comp.2)

<b>Ingredients</b>	<b>%</b>	<b>20mg Tablet</b>
<b>Internal Phase</b>		
Lercanidipine HCl	10.00	20.00
Lactose Monohydrate	35.00	70.00
Microcrystalline Cellulose	22.50	45.00
Starch 1500	15.00	30.00
Primojel	8.00	16.00
Tween 20	1.00	2.00
<i>Purified Water</i>		<i>45.00</i>
<i>EtOH</i>		<i>19.80</i>
<b>External phase</b>		
Microcrystalline Cellulose	7.50	15.00
Mg Stearate	1.00	2.00
	<b>Total weight</b>	<b>200.00</b>

Les cachets de la formulation ci-dessus ont été préparés selon le procédé de manufacture suivant : Tween 20 a été dissous dans 20 mg d'eau (solution 1). Monohydrate de lactose, Lercanidipine HCl et la moitié de la quantité de Primojel ont été dissous dans le reste d'eau et EtOH et mélangés (solution 2). Les solutions 1 et 2 ont été combinées et en conséquences un mélange de cellulose microcristalline, Stach 1500 et le restant de Primojel ont été ajoutés et mélangés. La masse granulaire a été séchée. La cellulose microcristalline a été ajoutée au granulat sec et mélangée. Finalement, le stéarate de Mg a été ajouté au granulat et mélangé jusqu'à homogénéité complète. Le granulat résultant a été compressé en cachets.

Exemple 3 : Cachets de 20 mg de (Comp. 3)



Ingredients	%	20mg Tablet
<b>Internal Phase</b>		
Lercanidipine HCl	10.00	20.00
Lactose Monohydrate	48.00	96.00
Microcrystalline Cellulose	8.00	16.00
Primojel	10.00	20.00
PVP	5.00	10.00
Aerosil	15.50	31.00
Poloxamer	2.50	5.00
<i>Purified Water</i>		43.30
<i>EtOH</i>		34.70
<b>External phase</b>		
Mg Stearate	1.00	2.00
	<b>Total weight</b>	200.00

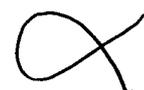
Les cachets de la formulation ci-dessus ont été préparés suivant la procédure de la manufacture: le Lercanidipine HCl et la moitié de la quantité de l'Aérosil™ ont été dissous dans un solvant eau/EtOH, et ensuite PVP a été ajouté. Le monohydrate de lactose et la partie restante d'Aérosil™ ont été ajoutés et mélangés à la solution précédente et travaillés. Puis le Primojel a été ajouté à la solution ci-dessus. Poloxamère a été dissous dans une petite quantité de solvant eau/EtOH et travaillé dans la solution précédente. La masse granulaire a été séchée et tamisée. Finalement, le stéarate de Mg a été ajouté au granulat sec et mélangé jusqu'à homogénéité. Le granulat résultant a été comprimé en cachets.

Un des tests pharma techniques les plus critiques est le test de dissolution car il a une forte corrélation avec la biodisponibilité du produit. Pour la méthode de dissolution, un Paddles Apparatus II a été effectué à 75 tour/min, 37 deg C, pendant 30 min, avec utilisation comme milieu de dissolution, un amortisseur pH=1,2. Les résultats du taux de dissolution pour chaque composé testé sont donnés dans le tableau 1. Les résultats montrent que les trois compositions ne sont pas entièrement dissoutes en 30min environ.

TABLEAU 1 : Profils de dissolution des compositions des Exemples 1,2 et 3.

Time (min)	Composition 1	Composition 2	Composition 3
5	12,25	49,31	19,96
10	25,99	60,18	31,33
15	35,94	65,80	69,07
20	42,08	70,11	80,69
25	47,91	73,29	88,01
30	55,29	74,83	90,73

C'est un problème connu pour les compositions pharmaceutiques de basse solubilité des ingrédients actifs que même si les tests de dissolution donnent de bons résultats, de nombreuses fois les résultats *in vivo* s'écartent de ce qui est espéré. Pour ce genre de médicament à faible absorption (moins de 10%) due à la basse solubilité et du haut métabolisme du premier passage, le test de dissolution n'est pas discriminatif, ainsi seulement les résultats d'étude pharma cinétique sont représentatifs en regard des formulations.



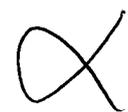
Un autre sujet de l'invention était de préparer une composition pharmaceutique qui soit stable, lesdits ingrédients actifs ne se dégradant pas et restant dans leur forme non structurée pour la durée du stockage. Ainsi, avant les essais cliniques, les trois composants ont été empaquetés dans des alvéoles en PVC/PE/PVDC Aluminium et exposés à des études normales (25 deg C ±2 deg C/60%±5% RH), et accélérées (40 deg C ±2 deg C/75%±5% RH) de stabilité suivant les guides ICH.

Les résultats de stabilité après 6 mois sont montrés dans le tableau ci-dessous. Les résultats montrent que le Lercanidipine est plus stable quand le dioxyde de silicone colloïdal est incorporé à la formulation.

TABLEAU 2 : Les tests et résultats spécifiques sont décrits dans le tableau de stabilité.

<b>0 MONTHS</b>			
<b>IMPURITIES</b>	<b>Comp 1</b>	<b>Comp 2</b>	<b>Comp 3</b>
Imp A NMT 0.15%	ND	ND	ND
Imp B NMT 0.15%	ND	ND	ND
Imp C NMT 0.15%	0,04%	0,05%	0,03%
Imp D NMT 0.50%	0,04%	0,04%	0,04%
Unknown NMT 0.20%	ND	ND	ND
<b>Total NMT 1.2%</b>	<b>0,08%</b>	<b>0,09%</b>	<b>0,07%</b>
<b>6 MONTHS</b>			
<b>IMPURITIES</b>	<b>Comp 1</b>	<b>Comp 2</b>	<b>Comp 3</b>
<b>25°C±2°C/60%±5% RH</b>			
Imp A NMT 0.15%	ND	ND	ND
Imp B NMT 0.15%	ND	ND	ND
Imp C NMT 0.15%	0,04%	0,06%	0,03%
Imp D NMT 0.50%	0,04%	0,04%	0,04%
Unknown NMT 0.20%	ND	ND	ND
<b>Total NMT 1.2%</b>	<b>0,08%</b>	<b>0,10%</b>	<b>0,07%</b>
<b>40°C±2°C/75%±5% RH</b>			
Imp A NMT 0.15%	ND	ND	ND
Imp B NMT 0.15%	ND	0,01%	ND
Imp C NMT 0.15%	0,06%	0,06%	0,05%
Imp D NMT 0.50%	0,18%	0,17%	0,16%
Unknown NMT 0.20%	ND	ND	ND
<b>Total NMT 1.2%</b>	<b>0,24%</b>	<b>0,24%</b>	<b>0,21%</b>

Selon un autre aspect de l'invention présente, la substance active devrait rester dans l'état déstructuré après compression et ne devrait pas se convertir en forme cristalline. Comme montré dans la Fig. 5 par l'analyse X-RD le Lercanidipine est entièrement déstructuré puisque seulement un grand pic est enregistré avec un maximum à environ 2θ=20 deg. Les propriétés cristallines demeurent également inchangées après six mois dans les mêmes conditions où le mélange est incorporé dans une composition pharmaceutique avec d'autres excipients. Aucun pic correspondant à quelque forme cristalline du Lercanidipine est observé



directement après la préparation ou après six mois de stockage indiquant que le mélange est stabilisé.

Les cachets de la composition de l'Exemple 3 ont les pics principaux obtenus a approximativement  $2\theta=12.7, 16.6, 19.7, 20.2, 21.4, 23.0, 36.4, 37.8$  deg qui sont également trouvés dans les cachets placebo (Figs 6 et 7).

La biodisponibilité et le profil pharma cinétique des trois composés de l'invention présente ont été déterminés dans des études « in vivo » à dose unique.

Une étude à dose unique a été faite sur 12 volontaires utilisant une formulation préparée avec du Lercandipine HCl déstructuré selon les Exemples 1, 2 et 3.

Le composé de référence était un cachet de 20 mg de HCL (Carmen 20mg) qui comprend l'ingrédient actif, lactose, cellulose microcristalline, glycol d'amidon de sodium, povidone, stéarate de magnésium et du rose opadry ( Composition B).

Chaque patient a reçu une dose unique de 20 mg de la composition 1 de l'Exemple 2 et un cachet de la composition B équivalente à 20 mg d'ingrédient actif, à différents moments. Des échantillons de sang ont été pris différents moments et les concentrations de plasma Du ont été déterminées.

Dans l'analyse pharmacocinétique de la composition 1 de l'Exemple 1, R-Lercanidipine et S-Lercanidipine sont mesurés séparément (méthode chirale). Le tableau 3 montre les paramètres pharmacocinétiques principaux obtenus à partir du test.

**TABLEAU 3** : Analyse pharmacocinétique de la composition 1 envers le produit de référence (B).

	lnAUC0-t (ng h/ml)	lnAUC0-inf (ng h/ml)	Cmax (ng/ml)
<b>R-Lercanidipine</b>			
Ratio of least square means (comp1/B)%	50.1	51.5	57.1
90% C.I. (comp1/B)%	40.2 to 62.4	41.5 to 63.9	41.7 to 78.2
Intra subject CV%	30.4	29.8	44.4
<b>S-Lercanidipine</b>			
Ratio of least square means (comp1/B)%	48.1	48.9	56.5
90% C.I. (comp1/B)%	37.4 to 61.8	38.1 to 62.7	39.3 to 81.1
Intra subject CV%	35.0	34.6	52.1

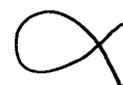
ou :

Cmax=(concentration de pic) est la plus haute concentration atteinte par le médicament dans le plasma après le dosage ;

AUC<sub>0-t</sub>=(région sous la courbe) est la region totale sous la courbe temps-concentration dans le plasma, depuis le temps 0 à la dernière concentration mesurable, comme calculé par la méthode trapézoïdale linéaire ; il représente une mesure de la biodisponibilité du médicament.

AUC<sub>0-inf</sub>=(surface sous la courbe) est la surface totale sous la courbe temps-concentration dans le plasma depuis le temps 0 jusqu'à l'infini. AUC<sub>inf</sub> est calculé comme la somme de AUC<sub>0-t</sub> plus le ratio de la dernière concentration de plasma mesurée jusqu'à la constante du taux d'élimination.

Ces données montrent que les propriétés des deux formulations sont comparables vis-à-vis des paramètres pharma cinétiques principaux.



En conséquences, il a été trouvé que la composition 1 (cachet de 20mg) a une biodisponibilité relative d'environ 50% comparé au cachet de Lercanidipine HCl du marché (Fig. 1 et 2).

De plus, l'étude à dose unique a été effectuée sur 12 volontaires humains dans une étude croisée au hasard dans les deux sens, comparant le dosage de la composition de l'Exemple 2 avec le dosage de la composition B. Des échantillons de plasma ont été pris et testés pour le Lercanidipine à plusieurs intervalles.

Dans l'analyse pharma cinétique de la composition 2 selon l'Exemple 2, le mélange racémique du Lercanidipine est mesuré. Le tableau 4 montre les principaux paramètres pharma cinétiques obtenus du test.

TABLEAU 4 : Analyse pharma cinétique de la composition 2 envers le produit de référence (B).

	lnAUC0-t (ng h/ml)	lnAUC0-inf (ng h/ml)	Cmax (ng/ml)
Ratio of least square means (comp2/B)%	84.0	87.0	125.0
90% C.I. (comp2/B)%	69.0 to 102.0	71.0 to 106.0	105.0 to 149.0
Intra subject CV%	27.3	27.8	24.1

En conséquences, il a été trouvé que la composition 2 (cachet de 20mg) a une biodisponibilité relative de 84% comparé au cachet de Lercanidipine HCl 20mg du marché.

Ensuite, une étude à dose unique a été effectuée sur 72 volontaires humains dans une étude croisée au hasard dans les deux sens, comparant le dosage de la composition de l'Exemple 3 avec le dosage de la composition B. Des échantillons de plasma ont été pris et testés pour le Lercanidipine à plusieurs intervalles.

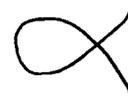
Dans l'analyse pharma cinétique de la composition 3 selon l'exemple 3, R- lercanidipine et S- Lercanidipine sont mesurés séparément (méthode chirale). Le tableau 5 montre les principaux paramètres pharmacocinétiques obtenus du test.

TABLEAU 5 : Analyse pharmacocinétique de la composition 3 envers le produit de référence (B)

	lnAUC0-t (ng h/ml)	lnAUC0-inf (ng h/ml)	Cmax (ng/ml)
<b>R-Lercanidipine</b>			
Ratio of least square means (comp3/B)%	143.0	140.6	187.1
90% C.I. (omp3/B)%	129.6 to 157.7	128.0 to 154.6	168.2 to 208.1
Intra subject CV%	34.5	32.8	37.5
<b>S-Lercanidipine</b>			
Ratio of least square means (comp3/B)%	144.4	142.5	181.1
90% C.I. (comp3/B)%	131.8 to 158.2	130.4 to 155.7	164.0 to 200.0
Intra subject CV%	31.9	30.7	34.8

En conséquences, il a été trouvé que la composition 3 (cachet de 20mg) a une biodisponibilité relative d'environ 144% comparé au cachet de HCl 20 mg du marché (Figs 3 et 4).

Les résultats in vitro indiquent que le niveau de concentration de substance active dans le plasma pour la composition 1 est approximativement 50% du niveau du produit de référence. La composition 2A montre 68% d'augmentation dans le plasma en comparaison avec la composition 1. Etonnamment, la composition 3 qui est approximativement à 144% du niveau



du produit de référence a une augmentation de 71% et 188% en comparaison avec, respectivement, les compositions 2 et 1.

La composition 3 de l'invention présente peut donc être considérée, en regard de la performance pharmacologique, la meilleure formulation solide biodisponible actuellement accessible.

La biodisponibilité augmentée de la composition 3 peut être attribuée à la formation de la dispersion de fine entre le dioxyde de silicium colloïdale et le Lercanidipine HCl. La dispersion optimale a été vérifiée par analyse en microscopie électronique scannée (SEM), et comme on peut le voir dans les Figs 8 et 9, aucune particule ou agglomérat de la substance médicamenteuse n'a été observée.

La très large surface d'Aerosil™, sur laquelle l'ingrédient actif est absorbé, résulte en une augmentation de la surface spécifique et contribue à l'excès de biodisponibilité.

La présence des liants facilite la distribution homogène de l'ingrédient actif sur la surface des particules d'Aerosil™.

Quoique les mêmes doses (20mg) aient été administrées aux volontaires, la composition 3 a montré une amélioration de biodisponibilité en comparaison avec le produit de référence du marché.

Ce fait donne la possibilité de manufacturer une composition pharmaceutique avec de plus petites quantités d'ingrédient actif que le produit de référence mais avec le même effet, résultant en une meilleure assimilation et moins d'effets secondaires.

Comme l'invention présente a été décrite en regard des configurations particulières, il est évident pour les spécialistes que des changements et modifications variés peuvent être faits dans l'invention sans s'écarter de l'esprit et de sa capacité, comme définis dans les revendications attachées.

## REVENDEICATIONS

1. Une composition pharmaceutique pour l'administration orale comprenant un inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, et en particulier le Lercaldipine ou son sel pharmaceutique acceptable, dérivé ou polymorphe, comme ingrédient actif, et un montant efficace de dioxyde de silicone colloïdal tel que Aérosil™ pour améliorer la biodisponibilité et/ou développer la solubilité.
2. La composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle ledit dioxyde de silicone colloïdal est l'Aérosil™.
3. La composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le ratio de poids entre ledit inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine ou son sel pharmaceutique acceptable et le dioxyde de silicone colloïdal est de préférence entre 10/1 et 1/60.
4. La composition pharmaceutique selon la revendication 1, laquelle comprend approximativement entre 0,5 et 30%, de préférence entre 3 et 25% et mieux entre 5 et 10% en poids dudit inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine ou un de ses sels pharmaceutiques acceptable.
5. La composition pharmaceutique selon la revendication 2, laquelle comprend approximativement entre 3 et 30%, de préférence entre 5 et 25% et mieux entre 7 et 20% en poids de dioxyde de silicone colloïdal.
6. La composition pharmaceutique selon n'importe quelle revendication précédente, dans laquelle l'inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, est le Lercanidipine ou un de ses sels pharmaceutiques acceptable.
7. La composition pharmaceutique selon n'importe quelle revendication précédente, laquelle comprendra un liant tel que le PVP.
8. La composition pharmaceutique selon n'importe quelle revendication précédente, laquelle comprendra au moins un excipient optionnel sélectionné du groupe comprenant les diluants, agents humidifiant, liants, désintégrants, lubrifiants et glisseurs.
9. La composition pharmaceutique selon n'importe quelle revendication précédente, laquelle composition est en forme de dose solide telle que cachet, gélule ou sachet comprenant un ingrédient actif tel que le Lercanidipine ou un de ses sels pharmaceutiques acceptables.
10. La composition pharmaceutique selon n'importe quelle revendication précédente, laquelle composition est libéré en continu.
11. La composition pharmaceutique selon n'importe quelle revendication précédente, laquelle composition est libérée sur-le-champ.
12. Un procédé pour la préparation d'une forme de dose solide pour l'administration orale telle que cachet, gélule ou sachet contenant un inhibiteur de canal calcique : dihydropyridine, et en particulier le Lercanidipine ou un de ses sels pharmaceutiques acceptables, dérivé ou polymorphe, comme ingrédient actif et un montant efficace de dioxyde de silicone pour améliorer la biodisponibilité, qui comprend :



- dissolution de la quantité totale dudit ingrédient actif, une partie de la quantité totale de dioxyde de silicone colloïdal et optionnellement un liant dans un solvant eau/EtOH ;
  - addition dans la solution formée la portion restante de diopside et un excipient optionnel tel qu'un diluant, liant, désintégrant, glisseur, lubrifiant et granulation humide ;
  - dissolution d'un agent humidifiant dans une faible quantité de solvant eau/EtOH et travail avec la première solution
  - Séchage de la masse humide
  - Tamisage de la masse séchée et addition dans le mélange tamise des quantités totales d'au moins un excipient optionnel tel que liant, agent humidifiant, désintégrant, lubrifiant et/ou glisseur et mélange jusqu'à uniformité, et
  - formatage du mélange résultant en dose solide soit en le compressant en cachet de la forme voulue, soit en remplissant des gélules ou des sachets.
13. Le procédé selon la revendication 12, dans laquelle l'ingrédient actif est le Lercanidipine ou son sel
14. Le procédé selon la revendication 12, dans laquelle ledit dioxyde de silicone colloïdal est l'Aerosil™.
15. Le procédé selon les revendications 12 a 14, dans lesquelles ladite formulation est à libération différée.
16. Le procédé selon les revendications 12 a 14, dans lesquelles ladite formulation est à libération immédiate.

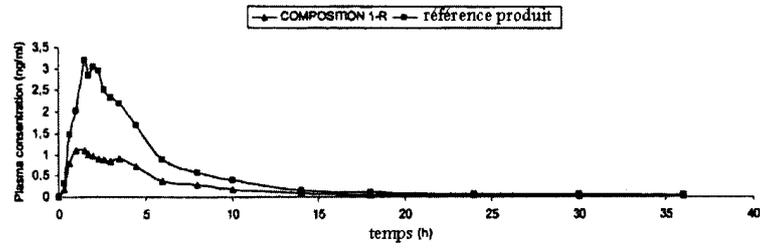


Fig. 1

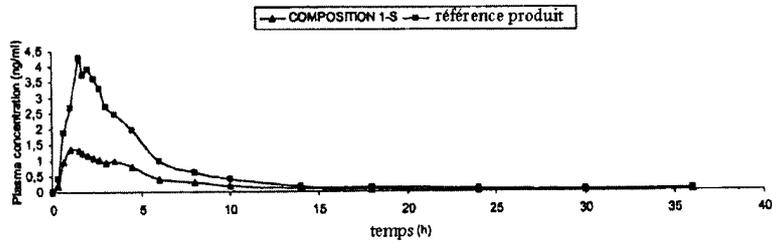


Fig. 2

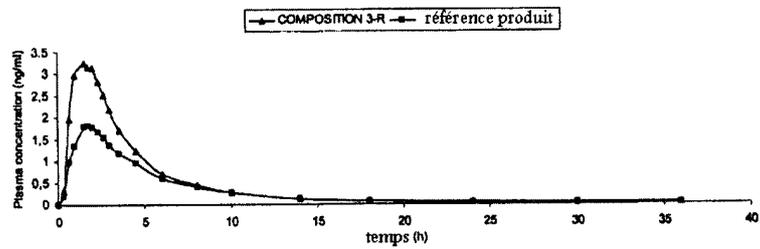


Fig. 3

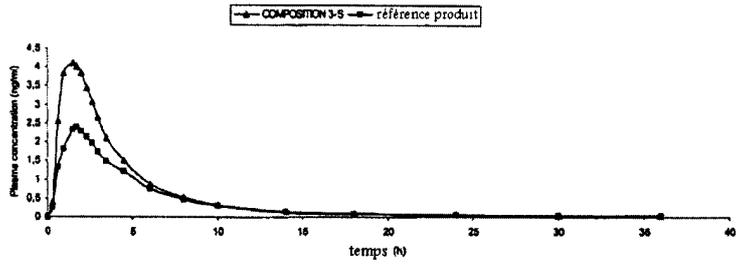


Fig.4

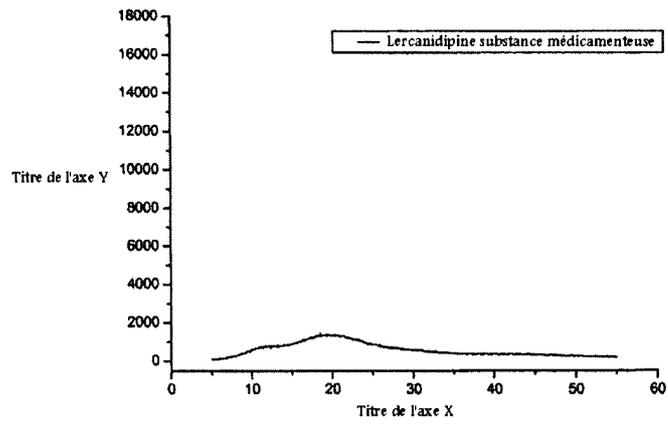


Fig. 5

2

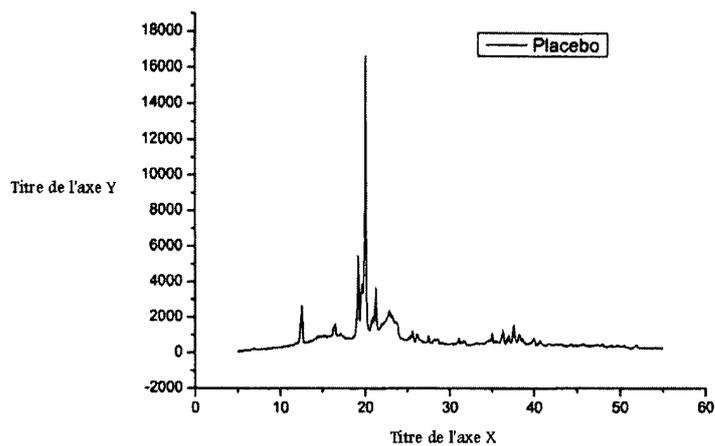


Fig. 6

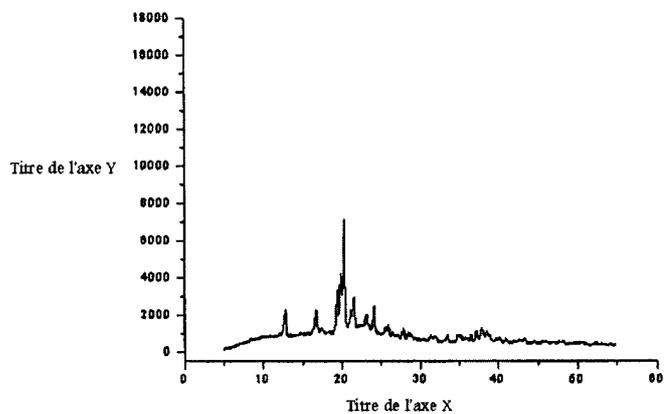
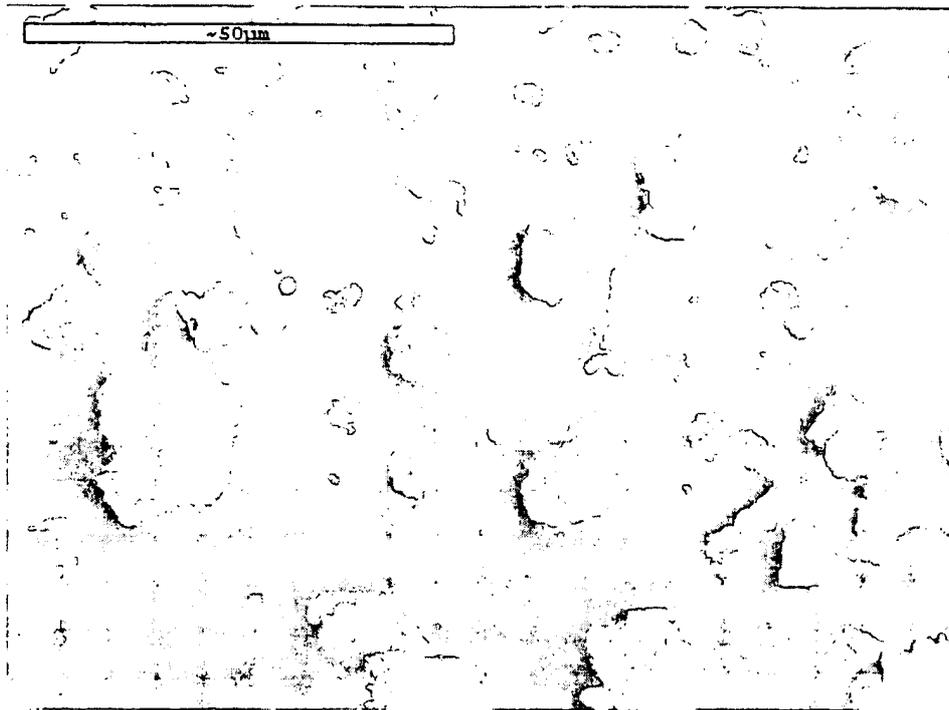


Fig. 7

A handwritten mark, possibly a signature or initials, consisting of a large, stylized loop.



5

Fig. 8

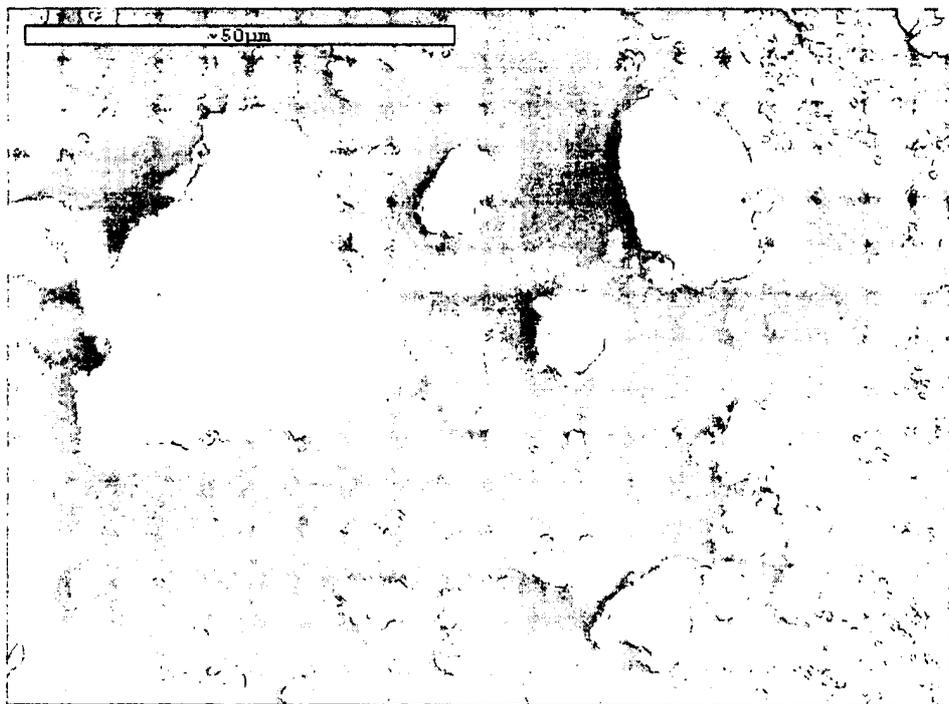


Fig. 9