

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 33834 B1**
- (43) Date de publication : **03.12.2012**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 9/14; A61K 9/16;  
A61K 9/20; A61K 31/517;  
A61P 25/08; A61P 25/16;  
A61P 25/18; A61P 25/24;  
A61P 25/28**

- 
- (21) N° Dépôt :  
**34983**
- (22) Date de Dépôt :  
**18.06.2012**
- (30) Données de Priorité :  
**22.12.2009 US 61/288,985**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/US2010/061553 21.12.2010**
- (71) Demandeur(s) :  
**NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) :  
**ZIELINSKI, Joseph Lawrence ; VRETTOS, John ; JI, Qin ; PATEL, Subash**
- (74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

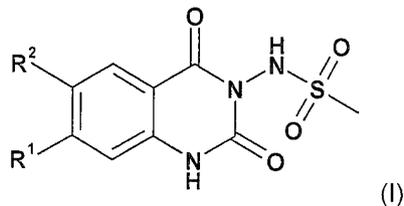
(54) Titre : **FORMULATION CONTENANT DES ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR AMPA À BASE DE 1H-QUINAZOLINE-2,4-DIONE, SOUS LA FORME DE COMPRIMÉS À LIBÉRATION IMMÉDIATE ET LEUR PRÉPARATION**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UN COMPRIMÉ CONTENANT UNE HYDROXYPROPYLCELLULOSE ET UN PRINCIPE ACTIF CHOISI PARMIS DES COMPOSÉS DE FORMULE (I) ET LEURS SELS : OÙ R1 REPRÉSENTE UN GROUPE CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>3</sub>CHF-, CH<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, ÉTHYLE OU ISOPROPYLE ET R2 REPRÉSENTE UN GROUPE ALKYLE SUBSTITUÉ PAR UN OU PLUSIEURS SUBSTITUANTS, LES SUBSTITUANTS ÉTANT CHOISIS DANS LE GROUPE COMPRENANT LES ATOMES D'HALOGÈNE, LES GROUPES NITRO, CYANO, ACYLE, HYDROXY, OXO (=O), ALCOXY, CYCLOALCOXY, ACYLOXY, ALCOXYCARBONYLOXY, AMINO, ALKYLAMINO, DIALKYLAMINO, FORMYLE, ACYLAMINO, ALCOXYCARBONYLAMINO OU R2 REPRÉSENTE UN GROUPE HÉTÉROCYCLYLALKYLE SUBSTITUÉ PAR UN OU PLUSIEURS SUBSTITUANTS, LES SUBSTITUANTS ÉTANT CHOISIS DANS LE GROUPE

COMPRENANT LES ATOMES D'HALOGÈNE, LES GROUPES NITRO, CYANO, HYDROXY, ALCOXY, ALKYL CARBONYLOXY, ALCOXYCARBONYLOXY, AMINO, ALKYLAMINO, DIALKYLAMINO, ALCOXYCARBONYLAMINO, OU R2 REPRÉSENTE UN GROUPE PHÉNYLE SUBSTITUÉ PAR UN OU PLUSIEURS SUBSTITUANTS, LES SUBSTITUANTS ÉTANT CHOISIS DANS LE GROUPE COMPRENANT LES GROUPES CYANO, HYDROXY, ALCANEDIYLE, ALCÈNEDIYLE, ALCOXY, HYDROXYALKYLE, FORMYLE, ALKYL CARBONYLE, ALCOXYCARBONYLE, ALKYL CARBONYLOXY, ALCOXYCARBONYLOXY, AMINO, ALKYLAMINO, DIALKYLAMINO, AMINOALKYLE, ALKYLAMINOALKYLE, DIALKYLAMINOALKYLE, ALCOXYCARBONYLAMINO, OU R2 REPRÉSENTE UN GROUPE HÉTÉROCYCLOLE ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ PAR UN OU PLUSIEURS SUBSTITUANTS, LES SUBSTITUANTS ÉTANT CHOISIS DANS LE GROUPE COMPRENANT LES ATOMES D'HALOGÈNE, LES GROUPES HYDROXY, AMINO, NITRO, CYANO, ALKYLE, HYDROXYALKYLE, ALCOXYALKYLE, AMINOALKYLE, ALKYLAMINOALKYLE, DIALKYLAMINOALKYLE, ACYLE, ALCOXY, ACYLOXY, ALCOXYCARBONYLOXY, AMINO, ALKYLAMINO, DIALKYLAMINO, ACYLAMINO, ALCOXYCARBONYLAMINO ET L'HÉTÉROCYCLE ÉTANT LIÉ AU CYCLE PHÉNYLE PAR UN ATOME DE CARBONE. L'INVENTION A ÉGALEMENT POUR OBJET UN PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DU COMPRIMÉ CI-DESSUS.

**Abrégé**

La présente invention concerne un comprimé contenant une hydroxypropylcellulose et un ingrédient actif sélectionné parmi les composés de formule (I) et les sels de ces composés :



où

R<sup>1</sup> représente CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>3</sub>CHF-, CH<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, éthyle ou iso-propyle et

R<sup>2</sup> représente alkyle substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant halogène, nitro, cyano, acyle, hydroxy, oxo (=O), alcoxy, cycloalcoxy, acyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, formyle, acylamino, alcoxycarbonylamino, ou

10

R<sup>2</sup> représente hétérocyclalckyle substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant halogène, nitro, cyano, hydroxy, alcoxy, alkylcarbonyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonylamino, ou

15

R<sup>2</sup> représente phényle substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant cyano, hydroxy, alcanediyle, alcènediyle, alcoxy, hydroxyalkyle, formyle, alkylcarbonyle, alcoxycarbonyle, alkylcarbonyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, alcoxycarbonylamino, ou

20

R<sup>2</sup> représente hétérocyclyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant halogène, hydroxy, amino, nitro, cyano, alkyle, hydroxalkyle, alcoxyalkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, acyle, alcoxy, acyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et où l'hétérocycle est lié au cycle phényle par un atome de carbone.

25

L'invention concerne également un procédé de préparation du comprimé susmentionné.

Nombre de lignes : 1600

03 DEC 2012

- 1 -

FORMULATION CONTENANT DES ANTAGONISTES DU RECEPTEUR AMPA A BASE DE  
1H-QUINAZOLINE-2,4-DIONE, SOUS LA FORME DE COMPRIMES A LIBERATION  
IMMEDIATE ET LEUR PREPARATION

Formulation

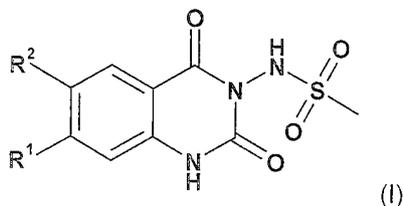
5 Domaine de l'invention

La présente invention concerne des formulations pharmaceutiques contenant un antagoniste du récepteur AMPA à base de 1H-quinazoline-2,4-dione. En particulier, l'invention concerne des formulations à libération immédiate contenant un tel composé.

10

Contexte de l'invention

Le WO 2006/108591 et la demande américaine équivalente 11/911,040, qui sont tous les deux incorporés dans la présente dans leur intégralité (en particulier, les exemples) en  
15 référence à toute fin, décrivent des 1H-quinazoline-2,4-diones et leur utilisation pour le traitement de toute pathologie, trouble ou état clinique impliquant une fonction altérée du récepteur AMPA ou une lésion neuronale médiée par le récepteur AMPA. En particulier, on y décrit les composés de formule (I) :



20

où

R<sup>1</sup> représente CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>3</sub>CHF-, CH<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, éthyle ou iso-propyle et

R<sup>2</sup> représente alkyle substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant halogène, nitro, cyano, acyle, hydroxy, oxo (=O), alcoxy, cycloalcoxy, acyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino,

25

formyle, acylamino, alcoxycarbonylamino, ou

R<sup>2</sup> représente hétérocyclalalkyle substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant halogène, nitro, cyano,

hydroxy, alcoxy, alkylcarbonyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonylamino, ou

5 R<sup>2</sup> représente phényle substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant cyano, hydroxy, alcanediyle, alcènediyle, alcoxy, hydroxyalkyle, formyle, alkylcarbonyle, alcoxycarbonyle, alkylcarbonyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, alcoxycarbonylamino, ou

10 R<sup>2</sup> représente hétérocyclyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant halogène, hydroxy, amino, nitro, cyano, alkyle, hydroxalkyle, alcoxyalkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, acyle, alcoxy, acyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et où l'hétérocyclyle est lié au cycle phényle par un atome de carbone

15 et leurs sels.

15 On souhaite obtenir une formulation contenant un ou plusieurs éléments de la classe susmentionnée de médicaments et présentant une libération immédiate qui assure une absorption rapide après la prise de l'élément ou des éléments de la classe de médicaments. Les formulations à libération immédiate sont connues dans la technologie pharmaceutique.

20 Cependant, une formulation ne peut pas être utilisée pour tous les médicaments puisque les formulations sont censées être individuellement conçues pour chaque ingrédient actif ou classe d'ingrédients actifs. Le comportement d'une substance médicinale spécifique (classe), quand combinée avec un ou plusieurs excipients à libération immédiate, ne peut pas être calculé ni généralement prévu. Les interactions entre la matière ou les matières à libération

25 immédiate d'une part et l'ingrédient actif d'autre part peuvent affecter la libération du médicament ainsi que le traitement et les propriétés de stockage de la formulation. Une difficulté particulière découlant de la classe susmentionnée de médicaments est due à la conception d'une composition capable de former un comprimé cohésif ne se désintégrant pas trop facilement. Une autre difficulté particulière découlant de la classe susmentionnée de

30 médicaments est due à la conception d'une composition capable de former un comprimé affichant des valeurs satisfaisantes en termes de friabilité et/ou de dureté. Une autre difficulté particulière découlant de la classe susmentionnée de médicaments est due à la conception d'une composition réalisant un degré élevé souhaitable de charge médicamenteuse dans un comprimé.

Ainsi il serait particulièrement souhaitable d'avoir un comprimé capable d'avoir une charge médicamenteuse relativement élevée et d'être cohésif.

#### Résumé de l'invention

5 L'invention concerne un comprimé contenant un composé de formule (I) ou un sel de ce composé et une hydroxypropylcellulose.

Dans un autre aspect, l'invention concerne un comprimé contenant un composé de formule (I) ou un sel de ce composé, une hydroxypropylcellulose et un désintégrant.

10

L'ingrédient actif (composé ou sel) constitue une quantité de 2.5% à 30% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage, par exemple de 5% à 27.5%, comme par exemple de 5% à 26%. Dans un mode de réalisation, l'ingrédient actif constitue une quantité de 20% à 26%.

15

L'hydroxypropylcellulose constitue une quantité de 2% à 10% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage, par exemple de 3% à 8%, comme par exemple de 4% à 7% ou de 3% à 5%.

20

Dans certains modes de réalisation, les comprimés contiennent également une charge insoluble dans l'eau et une charge soluble dans l'eau.

Dans un aspect, l'invention concerne un procédé de fabrication d'un comprimé moyennant une granulation par voie humide, qui se caractérise par le fait que les ingrédients de la phase interne contiennent une hydroxypropylcellulose et un composé de formule (I) ou un sel de ce composé.

25

L'invention concerne des compositions non comprimées qui servent à fabriquer les comprimés de l'invention et qui contiennent un composé de formule (I) ou un sel de ce composé et une hydroxypropylcellulose. La description divulgue aussi une composition homogène contenant un composé de formule (I) ou un sel de ce composé et une hydroxypropylcellulose en forme de poudre ou de comprimé. L'invention concerne également un mélange poudreux contenant un composé de formule (I) ou un sel de ce composé et une hydroxypropylcellulose, lequel mélange peut être comprimé pour former des comprimés.

35

D'autres aspects et modes de réalisation de l'invention sont établis dans la description et les revendications suivantes.

Description de divers modes de réalisation

5

Les définitions suivantes s'appliquent :

HPC = hydroxypropylcellulose

HPMC = hydroxypropylméthylcellulose

10 MCC = cellulose microcristalline

Noyau du comprimé = le corps d'un comprimé à l'exception de tout pelliculage, c'est-à-dire le produit résultant de la compression d'un comprimé.

La description suivante révèle diverses valeurs numériques qualifiées par le mot "environ".

15 La description inclut également les mêmes valeurs numériques lorsqu'elles ne sont pas qualifiées par le mot "environ".

Dans un aspect, l'invention concerne un comprimé contenant un composé de formule (I) ou un sel de composé. La formulation se caractérise par le fait qu'elle contient une  
20 hydroxypropylcellulose.

L'invention concerne un comprimé contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'un sel de ce composé et une hydroxypropylcellulose et assurant une libération immédiate de l'ingrédient actif.

25

L'expression "libération immédiate" désigne en particulier la libération de l'ingrédient actif en l'espace de deux heures environ au contact d'un fluide gastrique simulé ou réel, en particulier en l'espace d'une heure environ au contact d'un fluide gastrique simulé ou réel. En particulier, les comprimés à libération immédiate initient la libération de l'ingrédient actif en  
30 l'espace de 30 minutes environ au contact d'un fluide gastrique simulé ou réel.

L'expression "quantité thérapeutiquement efficace" désigne une quantité qui réalise un effet thérapeutique.

Dans un mode de réalisation, l'ingrédient actif est un composé de formule (I) et non pas un  
35 sel de ce composé. Dans un autre mode de réalisation, l'ingrédient actif est un sel d'un

composé de formule (I). Dans un mode de réalisation, le composé de formule (I) ou un sel de ce composé est un hydrate ou un autre solvate. Dans un autre mode de réalisation, le composé de formule (I) ou un sel de ce composé n'est ni un hydrate ni un autre solvate. Des listes de sels pharmaceutiquement acceptables appropriés sont trouvées dans *Remington's*  
5 *Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>ème</sup> éd., Mack Publishing Company, Easton, Pa., US, 1985, p. 1418, dont la divulgation est incorporée dans la présente en référence ; voir également Stahl et al, Eds, "*Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection and Use*", Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley-VCH, 2002.

10 Une HPC particulière susceptible d'être utilisée dans l'invention est une HPC à faible poids moléculaire, par exemple ayant un poids moléculaire nominal inférieur à environ 150kDa, par exemple inférieur à environ 100kDa et en particulier d'environ 80kDa. L'HPC peut avoir un poids moléculaire d'au moins environ 70kDa. Dans un mode de réalisation, l'HPC est EXF  
15 HPC, notamment une HPC à faible poids moléculaire ayant une taille particulière fine et un poids moléculaire nominal de 80kDa.

Les comprimés peuvent contenir, outre l'hydroxypropylcellulose ("HPC") et l'ingrédient actif, une charge soluble dans l'eau. A titre de charge soluble dans l'eau, on peut mentionner un  
20 élément ou une combinaison d'éléments parmi le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, le carbonate d'ammonium, le lactate de calcium, le mannitol, l'urée, l'inositol, le succinate de magnésium, le sorbitol et les glucides comme, par exemple, le mannitol, le raffinose, le saccharose, le glucose, le fructose, le lactose et le lactose monohydraté. Une charge soluble dans l'eau particulière est le lactose monohydraté.

25 Dans des modes de réalisation, les comprimés contiennent une charge compactable, par exemple une MCC.

Dans des modes de réalisation, les comprimés contiennent une charge insoluble dans l'eau, par exemple une MCC.

30 La description révèle des modes de réalisation où les comprimés contiennent un désintégrant, par exemple la croscarmellose sodique ou le glycolate d'amidon sodique.

Les comprimés peuvent également contenir un ou plusieurs excipients additionnels, par exemple un ou plusieurs parmi un lubrifiant, un glissant et un fluidifiant. A titre d'exemples de  
35 lubrifiants, on peut mentionner l'acide stéarique, le stéarate de calcium, le stéarate de

magnésium ou le talc, ou une combinaison de ceux-ci. A titre d'exemples de glissants, on peut mentionner le gel sec d'hydroxyde d'aluminium ou le silicate de magnésium, ou une combinaison de ceux-ci. A titre de fluidifiants exemplaires, on peut mentionner la silice, par exemple la silice colloïdale anhydre.

5

L'invention concerne un mode de réalisation où le comprimé est pelliculé.

Par conséquent, un comprimé exemplaire contient :

- un composé actif (un composé, pas un sel)
- 10 • une HPC
- une charge soluble dans l'eau, par exemple le lactose monohydraté
- une charge insoluble dans l'eau, par exemple la cellulose microcristalline.

Un tel comprimé exemplaire peut également contenir un ou plusieurs excipients additionnels  
15 de fabrication de comprimés, par exemple un fluidifiant (par exemple, la silice), un désintégrant (par exemple, le glycolate d'amidon sodique) et un lubrifiant pour comprimés (par exemple, le stéarate de magnésium). Le comprimé peut également comprendre un pelliculage facultatif. Par conséquent, un comprimé particulier de l'invention contient ou est  
20 constitué de ce qui suit : le composé actif, l'HPC 80kDa, le lactose monohydraté, la cellulose microcristalline, la silice, le glycolate d'amidon sodique et le stéarate de magnésium (ou, dans des variantes, un autre lubrifiant pour comprimés), ainsi qu'un pelliculage facultatif.

Un comprimé unique contient adéquatement d'environ 1mg à environ 500mg de principe  
25 actif, par exemple d'environ 5mg à environ 250mg de principe actif. Dans certains modes de réalisation, un comprimé unique contient d'environ 10mg à environ 200mg de principe actif. Une teneur particulière en principe actif varie d'environ 20mg à environ 200mg de principe actif par comprimé. Certains comprimés contiennent d'environ 50mg à 150mg d'ingrédient actif par comprimé.

30 Les proportions des différents ingrédients seront décrites ci-après dans les modes de réalisation de l'invention. Il va sans dire que les teneurs totales exprimées en pourcentage des ingrédients des formulations s'élèvent à 100%.

/

Dans certains modes de réalisation, l'ingrédient actif constitue d'environ 2.5% à environ 60% du noyau de comprimé (c'est-à-dire le comprimé à l'exception de tout enrobage facultatif) en poids, comme d'environ 2.5% à environ 30% du noyau du comprimé (c'est-à-dire le comprimé à l'exception de tout enrobage facultatif) en poids, par exemple d'environ 5% à environ 27.5% en poids du comprimé. Un mode de réalisation particulier contient d'environ 20% en poids à environ 30% en poids, par exemple d'environ 20% en poids d'ingrédient actif à environ 26% en poids d'ingrédient actif, tous les pourcentages susmentionnés étant calculés sur la base du poids du noyau du comprimé. Un autre mode de réalisation particulier contient d'environ 24% en poids à environ 28% en poids d'ingrédient actif, par exemple d'environ 25% en poids à environ 27% en poids d'ingrédient actif, par exemple environ 26% en poids d'ingrédient actif, tous les pourcentages susmentionnés étant calculés sur la base du poids du noyau du comprimé. Un autre mode de réalisation particulier contient d'environ 25% en poids à environ 55% en poids d'ingrédient actif, tous les pourcentages susmentionnés étant calculés sur la base du poids du noyau du comprimé.

L'HPC varie adéquatement en une quantité d'environ 2.9% à environ 10% en poids du noyau de comprimé, par exemple d'environ 3% à 8% en poids du noyau de comprimé, comme d'environ 3% à 5% en poids du noyau de comprimé.

La description révèle des comprimés qui contiennent une charge insoluble dans l'eau, par exemple une MCC, en une quantité d'environ 15% à environ 60%, comme 20% à environ 60%, par exemple d'environ 25% à environ 50%. Dans certains comprimés, la charge insoluble dans l'eau varie en une quantité de 25% à 45%, par exemple de 35% à 45%, par exemple les comprimés contiennent environ 35.4%, environ 43.8% ou environ 36.3% de charge insoluble dans l'eau. Les pourcentages dans ce paragraphe sont des pourcentages en poids du noyau de comprimé, c'est-à-dire en poids du comprimé à l'exception de tout pelliculage.

Les comprimés de l'invention peuvent contenir un désintégrant en une quantité d'environ 1% à environ 20% en poids calculée sur la base du poids du noyau de comprimé, par exemple d'environ 2.5% à environ 15%, comme dans le cas de comprimés contenant d'environ 4% à environ 12% de désintégrant, par exemple d'environ 4% à environ 6% de désintégrant. Dans un mode de réalisation, le désintégrant varie en une quantité d'environ 5% à environ 10% en poids du noyau de comprimé, par exemple d'environ 5% à environ 7%, comme dans le cas

de comprimés contenant 5% ou 6.8% de désintégrant en poids calculé sur la base du poids du noyau de comprimé.

Des excipients additionnels, par exemple un fluidifiant ou un lubrifiant, existent éventuellement en une quantité d'environ 10% en poids calculée sur la base du poids du noyau de comprimé, par exemple d'environ 1% à environ 10%. Dans un mode de réalisation, les excipients additionnels sont présents en une quantité d'environ 1.5% à environ 5%, par exemple d'environ 2% à environ 4%, comme dans le cas de comprimés contenant environ 2.1%, 2.4% ou 3.7% d'excipients additionnels.

10

D'autres modes de réalisation sont décrits dans le tableau 1 suivant :

Tableau 1

	<b>Mode de réalisation 1</b>	<b>Mode de réalisation 2</b>	<b>Mode de réalisation 3</b>
<b>Ingrédient</b>	<b>% en poids du comprimé</b>	<b>% en poids du comprimé</b>	<b>% en poids du comprimé</b>
Composé actif	2.5% - 30%	5% - 27.5%	5% - 26%
HPC (par exemple, HPC 80kDa)	2% - 10%	3% - 8%	4% - 7%
Charge soluble (par exemple, le lactose monohydraté)	20% - 40%	25% - 35%	27% - 32%
Charge insoluble (par exemple, la cellulose microcristalline)	25% - 50%	25% - 45%	35% - 45%
Désintégrant	2.5% - 15%	4% - 12%	5% - 10%
Un ou plusieurs excipients additionnels (par exemple, un fluidifiant, un lubrifiant etc.)	Jusqu'à 10%, par exemple 1 - 10%	Jusqu'à 5%, par exemple 1.5% - 5%	Jusqu'à 4% par exemple 2% - 4%

Les pourcentages en poids ci-dessus excluent l'enrobage facultatif.

15

Dans un sous-mode de réalisation particulier, le composé actif varie en une quantité d'environ 20% à environ 26% en poids du noyau du comprimé, l'HPC varie en une quantité d'environ 3% à environ 5% en poids du noyau du comprimé, la charge soluble dans l'eau varie en une quantité d'environ 25% à environ 30% en poids du noyau du comprimé, le désintégrant varie en une quantité d'environ 4% à environ 6% en poids du noyau du

20

comprimé, et les excipients additionnels varient en une quantité d'environ 3% à environ 4% en poids du noyau du comprimé.

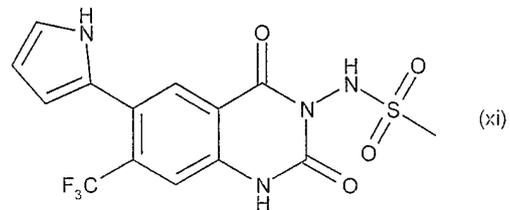
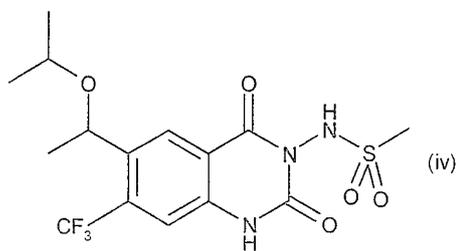
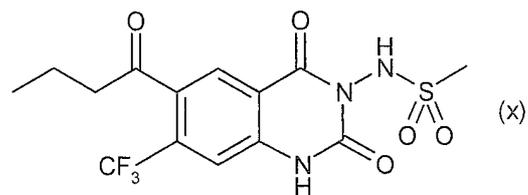
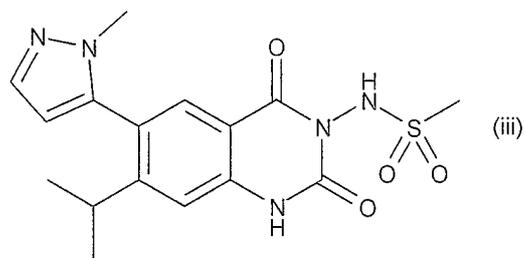
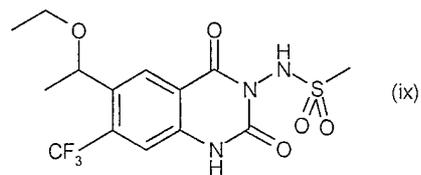
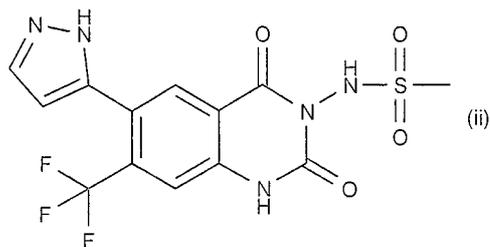
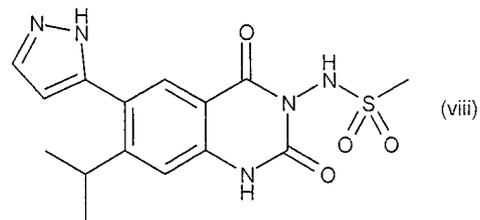
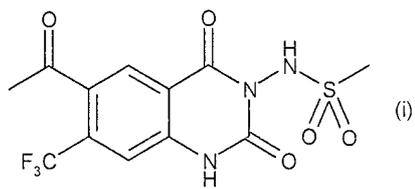
5 Dans tous les modes de réalisation de l'invention, la combinaison suivante de caractéristiques forme une sous-classe facultative : l'HPC a un poids moléculaire d'environ 70 kDa à environ 100 kDa, par exemple environ 80 kDa ; la charge insoluble dans l'eau est la cellulose microcristalline ; la charge soluble dans l'eau est le lactose monohydraté ; et le désintégrant est le glycolate d'amidon sodique.

10 Les excipients additionnels incluent typiquement, ou sont, un fluidifiant (par exemple, la silice) et un lubrifiant pour comprimés (par exemple, le stéarate de magnésium).

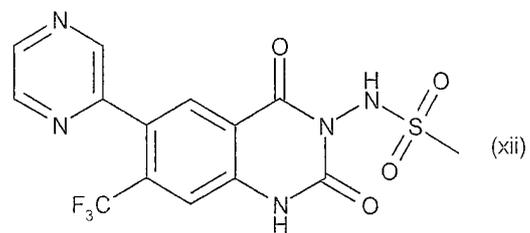
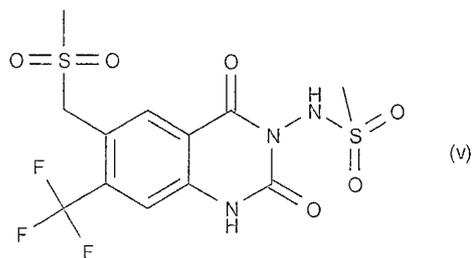
15 Le poids total d'un noyau du comprimé varie adéquatement de 100mg à 1g, par exemple de 175mg à 900mg, par exemple il varie de 180mg à 220mg, de 350mg à 450mg ou de 750mg à 850mg.

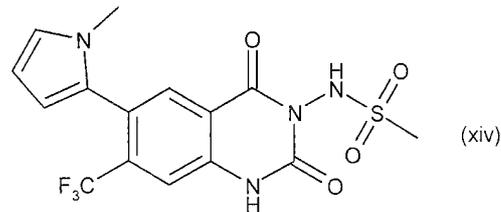
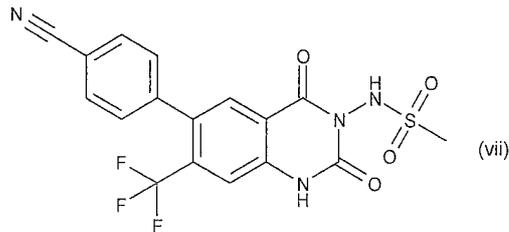
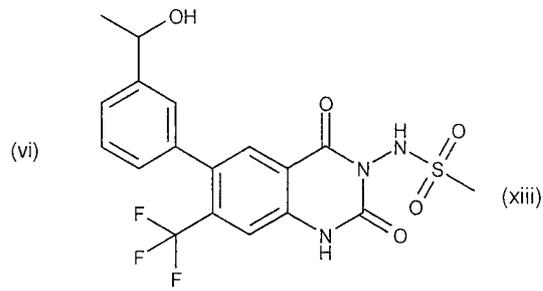
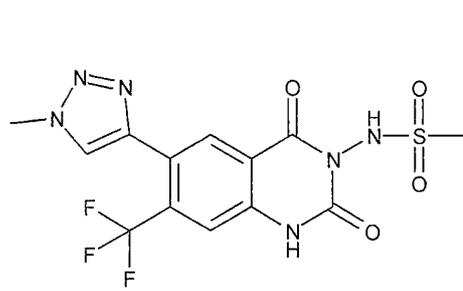
#### COMPOSE ACTIF

20 L'ingrédient actif est un composé de formule (I) mentionné auparavant ou un sel de ce composé. Par exemple, le composé de formule (I) est décrit dans le WO 2006/108591 dans l'un des exemples 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80 et 81. Les structures de certains ingrédients actifs  
25 exemplaires sont exposées ci-dessous :



5





L'ingrédient actif est utile pour le traitement de l'épilepsie, de la psychose dans la schizophrénie, dans le trouble bipolaire, dans la maladie de Parkinson et de la psychose induite par les médicaments et de la psychose post-ictale, des troubles neurodégénératifs (comme la sclérose en plaques, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington ou la maladie d'Alzheimer), de la schizophrénie, notamment la schizophrénie chronique, de l'anxiété, de la dépression, des troubles bipolaires, des troubles du sommeil, des troubles cognitifs, des vomissements, du tintement, de la douleur, de la douleur neuronale, de la migraine, des anesthésiques, de la myopie, des croissances tumorales, des symptômes de sevrage, des états ischémiques et hypoxiques (comme l'accident cérébrovasculaire, les hémorragies sous-arachnoïdiennes, l'hypoxie périnatale, le traumatisme crânien et de la moelle épinière, les lésions à la tête, la pression intracrânienne élevée, et toute intervention chirurgicale potentiellement associée à l'hypoxie du système nerveux central), et des états produits par les actions des neurotoxines exogènes de l'environnement, notamment ceux produits par les infections ainsi que ceux produits par les changements métaboliques et l'encéphalopathie hépatique associée à l'insuffisance hépatique. Les formulations de l'invention sont ainsi utiles pour le traitement de tels troubles, par exemple l'épilepsie.

## PROCEDE DE PREPARATION

Les comprimés de l'invention peuvent être fabriqués moyennant une granulation par voie humide. Plus spécifiquement, les constituants de la formulation peuvent être mélangés  
5 simultanément ou selon un ordre spécifique et granulés en humidifiant avec de l'eau et en séchant la masse granulaire résultante. Si le mélange est granulé, il est éventuellement broyé et, indépendamment du fait qu'il soit broyé ou non, il est convenablement tamisé pour obtenir la dimension granulométrique souhaitée. Les excipients extragranulaires, par exemple les charges, les agents fluidifiants et les lubrifiants peuvent être ajoutés aux  
10 granulés après la granulation. En particulier, les composants de la phase interne contenant l'ingrédient actif, la substance ou les substances de formation de la matrice et la charge soluble dans l'eau facultative sont mélangés et granulés par voie humide. Après le séchage, le granulé est mélangé avec les composants de la phase externe pour former un mélange sec.

15

Le mélange sec peut être comprimé pour former des comprimés. Au besoin, les comprimés peuvent être revêtus d'un ou de plusieurs pelliculages.

De là, l'invention concerne dans un mode de réalisation un procédé de préparation de  
20 comprimés, qui consiste à :

préparer un granulé humide d'une phase interne en combinant l'eau et les constituants solides d'une phase interne, lesdits constituants solides comprenant une hydroxypropylcellulose et un composé de formule (I), et granuler la combinaison de l'eau et des constituants solides ;

25

sécher le granulé ;

mélanger le granulé sec avec les constituants d'une phase externe afin de former un mélange à comprimer ;

comprimer le mélange à comprimer.

30

Le mélange de pré-compression est couvert par l'invention, qui concerne ainsi une composition homogène contenant un composé de formule (I) ou un sel de ce composé et une hydroxypropylcellulose en forme de poudre. En d'autres termes, l'invention concerne un mélange poudreux contenant un composé de formule (I) ou un sel de ce composé et une hydroxypropylcellulose.

De façon plus détaillée, une procédure exemplaire de fabrication de comprimés comprend les étapes suivantes :

5 Etape 1 : Placer les composants de la phase interne, c'est-à-dire la substance médicamenteuse, le liant ou les liants et la charge ou les charges ainsi que tout autre constituant de la phase interne, dans un mélangeur, par exemple dans le bol d'un mélangeur à haut cisaillement.

Etape 2 : Mélanger (par exemple, pendant 5 minutes).

Etape 3 : Ajouter de l'eau au mélange de l'étape (2).

10 Etape 4 : Mélanger/pétrir/granuler la composition résultante.

Etape 5 (facultative) : Tamiser le granulé humide (par exemple, un tamis à taille de mailles de 2 mm).

Etape 6 : Sécher le granulé, par exemple sur des plateaux ou de préférence dans un sécheur à lit fluidisé (préféré).

15 Etape 7 : Tamiser la phase externe, c'est-à-dire la charge ou les charges, le désintégrant ou les désintégrants, le ou les glissants/agents fluidifiants, le lubrifiant ou les lubrifiants et le granulé sec dans un mélangeur (par exemple, un tamis à taille de mailles de 1 mm).

Etape 8 : Mélanger les composants de l'étape (7).

20 Etape 9 : Comprimer le mélange à façonner en comprimés de l'étape (8), par exemple dans une machine à comprimer (rotative) à alimentation forcée, obtenant des noyaux de comprimés ayant le poids et les dimensions requises.

Etape 10 (facultative) : Pelliculer le comprimé, par exemple avec un film à base d'une HPMC.

25 La quantité d'eau utilisée à l'étape de granulation par voie humide (par exemple, à l'étape (3) des étapes (1)-(10)) ci-dessus varie adéquatement d'environ 25% à environ 40% en poids des constituants solides (c'est-à-dire les solides mélangés résultant de l'étape (2) dans le cas des étapes (1)-(10)) ci-dessus, par exemple d'environ 30% à environ 35%, par exemple environ 30%, environ 31%, environ 32%, environ 33%, environ 34% ou environ 35%.

30 L'eau peut être adéquatement ajoutée aux composants de la phase interne pendant une période d'environ 1 minute à environ 60 minutes, par exemple d'environ 2 à environ 10 minutes, par exemple pendant une période d'environ 5 minutes.

Dans la présente invention, l'étape facultative 5 est de préférence exclue. En revanche, l'étape 10 est habituellement incluse. L'invention concerne ainsi un procédé de fabrication d'une formulation de l'invention qui consiste à exécuter toutes les étapes 1-10 sauf l'étape 5.

Il est clair que l'on peut modifier des variables telles le temps, la technique de séchage, la taille de mailles et les constituants du pelliculage ; et ces variables ne sont pas nécessairement illustrées ci-dessus.

5 Les composants de la phase externe peuvent être adéquatement ajoutés séquentiellement, un à un, et ajoutés au mélange avant l'ajout du composant suivant.

Dans un mode de réalisation, le granulé sec est tamisé avant son mélange avec les composants de la phase externe et, en particulier, peut être broyé puis tamisé avant son mélange avec les composants de la phase externe. Dans un mode de réalisation, le granulé sec est broyé avant son mélange avec les composants de la phase externe et, en particulier,  
10 peut être broyé puis tamisé avant son mélange avec les composants de la phase externe.

De là, dans des modes de réalisation exemplaires, la phase interne utilisée dans la préparation du granulé comprend ou est constituée :

- d'un composé actif (un composé, pas un sel)
- 15 • d'une HPC, par exemple une HPC 80 kDa
- d'une charge soluble dans l'eau, par exemple le lactose monohydraté
- d'une charge insoluble dans l'eau, par exemple la cellulose microcristalline,

et la phase externe (extragranulaire) comprend ou est constituée :

- d'une charge insoluble dans l'eau (par exemple, la cellulose microcristalline)
- 20 • d'un désintégrant (par exemple, le glycolate d'amidon sodique)
- d'un lubrifiant pour comprimés (par exemple, le stéarate de Mg)
- d'un fluidifiant (par exemple, la silice).

Les procédures décrites ci-dessus (par exemple les étapes 1 – 4 et 6 – 9) peuvent être  
25 appliquées dans la fabrication de comprimés en utilisant les ingrédients décrits dans le tableau 2 suivant :

30

Tableau 2

	Mode de réalisation A	Mode de réalisation B	Mode de réalisation C
Ingrédient	% en poids du comprimé	% en poids du comprimé	% en poids du comprimé
<b>PHASE INTERNE</b>			
Composé actif	2.5% - 30%, par exemple 2.5% - 26%	5% - 27.5%, par exemple 5% - 26%	5% - 26%
HPC (par exemple, HPC 80kDa)	2% - 10%	3% - 8%	4% - 7%
Charge soluble (par exemple, le lactose monohydraté)	20% - 40%	25% - 35%	27% - 32%
Charge insoluble (par exemple, la cellulose microcristalline, en particulier Avicel®101)	15% - 40%	20% - 35%	22% - 33%
Désintégrant (par exemple, le glycolate d'amidon sodique)	1.25% - 7.5%	2% - 6%	2.5% - 5%
<b>PHASE EXTERNE</b>			
Charge insoluble (par exemple, la cellulose microcristalline, en particulier Avicel® PH102)	5% - 25%	8% - 17.5%	12% - 15%
Fluidifiant (par exemple, la silice colloïdale)	0% - 5%, par exemple 0.1%-5%	0.25% - 3%	0.5% - 2.5%
Désintégrant (par exemple, le glycolate d'amidon sodique)	1.25% - 7.5%	2% - 6%	2.5% - 5%
Lubrifiant pour comprimés (par exemple, le stéarate de Mg)	1% - 3%	2% - 3%	1.5% - 2%

Les pourcentages établis dans le tableau 2 sont calculés sans inclure l'enrobage facultatif, c'est-à-dire qu'ils sont calculés sur la base du noyau du comprimé.

Le pelliculage peut être – et normalement est – appliqué au noyau du comprimé.

5 Dans les expériences menées jusqu'à présent, il a été difficile de réaliser une charge médicamenteuse supérieure à 26% en poids des ingrédients secs du noyau du comprimé (c'est-à-dire le comprimé à l'exception de tout enrobage facultatif).

10 On a constaté de ce qui précède que l'invention concerne un procédé de préparation d'un comprimé à charge médicamenteuse contenant un composé de formule (I), par exemple en une quantité atteignant environ 26% en poids sur la base des matières utilisées à l'étape (a) suivante ; le procédé comprenant les étapes suivantes qui consistent à : (a) mélanger le composé avec une hydroxypropylcellulose, une charge soluble dans l'eau, une charge insoluble dans l'eau et un désintégrant, (b) ajouter de l'eau en une quantité d'environ 25% à environ 40% en poids des matières utilisées à l'étape (a) pendant une période de 1 à 60  
15 minutes pour granuler par voie humide le mélange et l'agglomérer ; (c) sécher le mélange aggloméré, (d) broyer le mélange sec jusqu'à obtenir un granulé et éventuellement le tamiser ; (e) mélanger le mélange broyé, selon tout ordre, avec une charge insoluble dans l'eau, un fluidifiant, un désintégrant et un lubrifiant pour comprimés ; et (f) comprimer le mélange lubrifié jusqu'à l'obtention d'un comprimé ayant la forme souhaitée. Le comprimé peut  
20 ensuite être pelliculé.

Dans un aspect de l'invention, les compositions de l'invention affichent une bonne aptitude au traitement par exemple dans une large plage de dureté. Ceci signifie que le comprimé est soumis à une compression dans le but de former un comprimé ayant des propriétés  
25 acceptables (par exemple, une résistance à la rupture comme évalué dans l'essai USP No. 1217 et/ou une friabilité comme évalué dans l'essai USP No. 1217) moyennant une large gamme de forces de compression. Par exemple, dans certains aspects, le comprimé peut afficher une plage de dureté supérieure à 25N, par exemple supérieure à 30N, comme supérieure à 40N ou supérieure à 50N. Dans un mode de réalisation préféré, le comprimé  
30 affiche une plage de dureté supérieure à 70N. La plage de dureté peut également être inférieure à 100N, par exemple inférieure à 90N. Dans certains modes de réalisation, la plage de dureté est inférieure à 80N, par exemple inférieure à 70N, inférieure à 60N ou 50N. Les compositions façonnées en comprimés de l'invention affichent des propriétés de friabilité bénéfiques. La friabilité est la capacité du comprimé de résister à l'abrasion durant

l'emballage, la manipulation et l'expédition. La friabilité peut être mesurée par toute technique de mesure appropriée, par exemple conformément à la norme USP No. 1216.

Dans un aspect, l'invention concerne une composition à libération immédiate contenant le composé (iii), par exemple en une quantité quotidienne de 150mg (pouvant éventuellement être administrée simultanément en trois doses de 50mg). Lorsqu'elle est administrée à un patient, cette composition affiche un profil de libération tel que l' $AUC_{INF}$  soit comprise dans la plage d'environ  $17000 \pm 30\%$  hr\*ng/mL, par exemple  $17000 \pm 20\%$  hr\*ng/mL, comme  $17000 \pm 10\%$  hr\*ng/mL.

10

#### EXEMPLES

Les exemples suivants s'appliquent à chaque composé révélé dans le WO 2006/108591, par exemple les composés de formule (I) révélés dans les exemples de ce dernier, par exemple un composé de structure (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii) ou (xiv).

15

#### Exemple 1

La composition suivante est granulée par voie humide suivant les étapes 1 – 4 et 6 – 8 ci-dessus et utilisée comme un mélange commun pour former des comprimés de 25, 50, 100 et 200mg.

20

Matières	Quantité/Comp. (mg)	Quantité /lot (g)	%w/w
Composé actif	200	500	26.0
Lactose monohydraté	211	527.5	27.5
Avicel® 101	169.5	423.75	22.1
HPC EXF	31	77.50	4.0
Glycolate d'amidon sodique	19	47.5	2.5
Poids de la phase interne		1576.25	
PHASE EXTERNE			
Avicel® PH102	102.5	256.25	13.3
Aerosil®	4	10.00	0.5
Glycolate d'amidon	19	47.50	2.5

- 18 -

sodique			
Stéarate de Mg	12	30.00	1.6
<b>Poids total</b>	<b>768</b>	<b>1920.00</b>	100.0

Avicel® 101 et Avicel® PH102 sont chacun une cellulose microcristalline. Aerosil® est une silice colloïdale anhydre.

#### 5 Exemple 2

La composition suivante est granulée par voie humide suivant les étapes 1 – 4 et 6 – 8 ci-dessus et comprimée pour former des comprimés de 10mg.

<i>Matières</i>	<i>Quantité/comp. (mg)</i>	<i>Quantité /lot (g)</i>	<i>%w/w</i>
Composé actif	10	25	5.2
Lactose monohydraté	61	152.5	31.8
Avicel®	60	150.00	31.3
HPC EXF	12	30.00	6.3
Glycolate d'amidon sodique	9	22.50	4.7
<b>Poids de la phase interne</b>		<b>380.00</b>	
<b>PHASE EXTERNE</b>			
Avicel® PH102	24	60.00	12.5
Aerosil®	4	10.00	2.1
Glycolate d'amidon sodique	9	22.50	4.7
Stéarate de Mg	3	7.50	1.6
<b>Poids total</b>	<b>192</b>	<b>480.00</b>	100.0

#### 10 Exemple 3

La composition suivante est granulée par voie humide suivant les étapes 1 – 4 et 6 – 8 ci-dessus et comprimée afin de former des comprimés.

Matières	Quantité/comp. (mg)	Quantité /lot (g)	%w/w
Composé actif	200	500	25.0
Lactose monohydraté	219	547.5	27.4
Avicel® 101	177.5	443.75	22.2
HPC EXF	32	80.00	4.0
Glycolate d'amidon sodique	20	50.00	2.5
<b>Poids de la phase interne</b>		<b>1621.25</b>	
PHASE EXTERNE			
Avicel® PH102	112.5	281.25	14.1
Aerosil®	4	10.00	0.5
Glycolate d'amidon sodique	20	50.00	2.5
Stéarate de Mg	15	37.50	1.9
<b>Poids total</b>	<b>800</b>	<b>2000.00</b>	<b>100.0</b>

#### Exemples 4-11

Les compositions des exemples 4-10 sont préparées en appliquant une technique de granulation par voie humide. Le composé (iii) est mélangé avec les excipients de la phase interne dans un mélangeur/granulateur à entraînement par le haut (Gral). L'eau (de 24 à 30%) est ensuite pulvérisée dans le mélangeur et la composition résultante est granulée pendant 2 à 10 minutes. Les granules sont par la suite séchés dans un sécheur à lit fluidisé ou un sécheur à plateaux jusqu'à l'obtention d'un taux d'humidité de 2 à 3%. Les excipients de la phase externe et les granules secs sont tamisés avec un tamis 1mm puis mélangés dans un mélangeur-culbuteur. Le lubrifiant (stéarate de Mg) est ensuite tamisé au moyen d'un tamis 0.5mm puis ajouté à la granulation et mélangé dans un mélangeur-culbuteur. Par la suite, le mélange est comprimé sur une machine à comprimer (rotative) à alimentation forcée pour convertir le mélange en forme d'un comprimé. Le comprimé est ensuite pelliculé en utilisant Opadry II marron.

15

La composition de l'exemple 11 est préparée en appliquant une technique de compactage au rouleau comme décrit dans cet exemple. Les compositions utilisées dans ces procédés de granulation par voie humide et de compactage au rouleau sont spécifiées dans les

exemples 4-11. Dans ces exemples, les abréviations suivantes sont utilisées : granulation par voie humide = WG ; compactage au rouleau = RC ; Composé de formule (iii) = Composé (iii).

Exemple 4

5 Composition TRD-2689-33.

<i>Matières</i>	<i>Quantité/comp. (mg)</i>	<i>Quantité /comp. (g)</i>	<i>%w/w</i>
Composé (iii)	200	50	26.0
lactose monohydraté	211	77.7475	27.5
Avicel® 101	169.5	42.375	22.1
HPC EXF	31	7.75	4.0
glycolate d'amidon sodique (Explotab)	19	4.75	2.5
<b>Poids de la phase interne</b>	<b>730.5</b>	<b>182.6225</b>	
PHASE EXTERNE			
Avicel® PH102	102.5	25.625	13.3
Aerosil®	4	1	0.5
glycolate d'amidon sodique (Explotab)	19	4.75	2.5
Stéarate de Mg	12	3	1.6
<b>Poids total</b>	<b>768</b>	<b>216.9975</b>	100.0

Exemple 5

Composition TRD-2689-13.

<i>Matières</i>	<i>Quantité/comp. (mg)</i>	<i>Quantité/comp. (g)</i>	<i>%w/w</i>
Composé (iii)	200	50	50.0
lactose monohydraté	75	18.75	18.8
HPC EXF	16	4	4.0
glycolate d'amidon sodique (Explotab)	10	2.5	2.5
<b>Poids de la phase interne</b>	<b>301</b>	<b>75.25</b>	
PHASE EXTERNE			

Avicel® PH102	79	19.75	19.8
Aerosil®	2	0.5	0.5
glycolate d'amidon sodique (Explotab)	10	2.5	2.5
stéarate de Mg	8	2	2.0
<b>Poids total</b>	<b>400</b>	<b>100</b>	<b>100.0</b>

Exemple 6

## Composition TRD-2689-15.

<i>Matières</i>	<i>Quantité/comp. (mg)</i>	<i>Quantité/comp. (g)</i>	<i>%w/w</i>
Composé (iii)	200	50	40.0
lactose monohydraté	125	31.25	25.0
HPC EXF	16	4	3.2
glycolate d'amidon sodique (Explotab)	12	3	2.4
<b>Poids de la phase interne</b>	<b>353</b>	<b>88.25</b>	
PHASE EXTERNE			
Avicel® PH102	121.5	30.375	24.3
Aerosil®	2.5	0.625	0.5
glycolate d'amidon sodique (Explotab)	13	3.25	2.6
stéarate de Mg	10	2.5	2.0
<b>Poids total</b>	<b>500</b>	<b>125</b>	<b>100.0</b>

5 Exemple 7

## Composition TRD-2689-17.

<i>Matières</i>	<i>Quantité/comp. (mg)</i>	<i>Quantité/comp. (g)</i>	<i>%w/w</i>
Composé (iii)	200	50	30.3
lactose monohydraté	171	42.75	25.9
Avicel® 101	131	32.75	19.8
HPC EXF	33	8.25	5.0

A

- 22 -

glycolate d'amidon sodique (Explotab)	16	4	2.4
<b>Poids de la phase interne</b>	<b>551</b>	<b>137.75</b>	
PHASE EXTERNE			
Avicel® PH102	76	19	11.5
Aerosil®	3	0.75	0.5
glycolate d'amidon sodique (Explotab)	17	4.25	2.6
stéarate de Mg	13	3.25	2.0
<b>Poids total</b>	<b>660</b>	<b>165</b>	<b>100.0</b>

Exemple 8

Composition TRD-2689-19.

<i>Matières</i>	<i>Quantité/comp. (mg)</i>	<i>Quantité/comp. (g)</i>	<i>%w/w</i>
Composé (iii)	200	50	50.0
lactose monohydraté	71	17.75	17.8
PVP K30*	20	5	5.0
glycolate d'amidon sodique (Explotab)	10	2.5	2.5
<b>Poids de la phase interne</b>	<b>301</b>	<b>75.25</b>	
PHASE EXTERNE			
Avicel® PH102	79	19.75	19.8
Aerosil®	2	0.5	0.5
glycolate d'amidon sodique (Explotab)	10	2.5	2.5
stéarate de Mg	8	2	2.0
<b>Poids total</b>	<b>400</b>	<b>100</b>	<b>100.0</b>

Exemple 9

## Composition TRD-2577-145.

<i>Matières</i>	<i>Quantité/comp. (mg)</i>	<i>Quantité/comp. (g)</i>	<i>%w/w</i>
Composé (iii)	200	50	50.0
lactose monohydraté	66	16.5	16.50
Avicel® PH102	66	16.5	16.50
HPMC 2910 3cps	28	7	7.00
croscarmellose Na CMC XL (Acid-sol)	15	3.75	3.75
<b>Poids de la phase interne</b>	<b>375</b>	<b>93.75</b>	
PHASE EXTERNE			
Aerosil® 200	2	0.5	0.50
croscarmellose Na CMC XL (Acid-sol)	15	3.75	3.75
stéarate de Mg	8	2	2.00
<b>Poids total</b>	<b>400</b>	<b>100</b>	<b>100.0</b>

Exemple 10

## 5 Composition TRD-2577-130.

<i>Matières</i>	<i>Quantité/comp. (mg)</i>	<i>Quantité/comp. (g)</i>	<i>%w/w</i>
Composé (iii)	200	50	50.0
mannitol DC Partek M200	148	37	20.56
Avicel® PH102	166	41.5	23.06
HPMC 2910 3cps	51	12.75	7.08
croscarmellose Na CMC XL (Acid-sol)	29	7.25	4.03
<b>Poids de la phase interne</b>	<b>594</b>	<b>148.5</b>	
PHASE EXTERNE			
Avicel® PH102	80	20	11.11
Aerosil®	2	0.5	0.28

- 24 -

croscarmellose Na CMC XL (Acid-sol)	29	7.25	4.03
stéarate de Ca	15	3.75	2.08
<b>Poids total</b>	<b>400</b>	<b>100</b>	<b>100.0</b>

Exemple 11Composition **TRD-2577-135**.

<i>Matières</i>	<i>Quantité/comp. (mg)</i>	<i>Quantité/comp. (g)</i>	<i>%w/w</i>
Composé (iii)	200	50	18.52
mannitol DC Partek M200	310	77.5	28.70
Avicel® PH102	360	90	33.33
PVP K30*	110	27.5	10.19
croscarmellose Na CMC XL (Acid-sol)	40	10	3.70
<b>Poids de la phase interne</b>	<b>1020</b>	<b>255</b>	
PHASE EXTERNE			
croscarmellose Na CMC XL (Acid-sol)	40	10	3.70
stéarate de Ca	20	5	1.85
<b>Poids total</b>	<b>1080</b>	<b>270</b>	<b>100.0</b>

5 Cette formulation est soumise à un compactage au rouleau (RC) et comprimée en forme de comprimé en appliquant la procédure ci-dessous :

Les excipients de la phase interne (Composé (iii), mannitol, Avicel 102, PVP K30 et croscarmellose) sont tamisés à l'aide d'un tamis de 1mm puis mélangés ensemble au moyen d'un mélangeur-culbuteur. Ce mélange poudreux est ensuite soumis à un compactage au rouleau. La matière résultante est par la suite tamisée à l'aide d'un tamis de 1mm. Les excipients de la phase externe, la croscarmellose sont tamisés et mélangés ensemble. Le lubrifiant, le stéarate de calcium, est ensuite tamisé à l'aide d'un tamis de 0.5mm et mélangé pour produire la granulation finale pour la compression en comprimé.

Exemple 12

Les propriétés physiques des comprimés des exemples 4 – 11 sont testées et les résultats sont affichés ci-dessous.

	Compression en comprimés (WG= granulation par voie humide ; RC=compactage au rouleau)	Friabilité	Force inférieure de compression en comprimés, force supérieure de compression en comprimés et plage de dureté (N) pour un comprimé de 200mg	Force inférieure de compression en comprimés, force supérieure de compression en comprimés et plage de dureté (N) pour un comprimé de 50mg	Charge médicamenteuse %
TRD-2689-33	WG	réussite	150N, 230N, 80N	78N, 106N, 28N	26% ca.
TRD-2689-13	WG	réussite	95N, 128N, 33N	NA	50%
TRD-2689-15	WG	réussite	160N, 200N, 40N	50N, 75N, 25N	40%
TRD-2689-17	WG	NA	NA	NA	30%
TRD-2689-19	WG	NA	NA	NA	50%
TRD-2577-145	WG	NA	NA	NA	50%
TRD-2577-130	WG	échec	45N, 90N, 45N	20N, 30N, 10N	27.78%
TRD-2577-135	RC	échec	NA	NA	19.6%

5

La plage de dureté (une mesure de l'aptitude au traitement de la composition du comprimé) est évaluée en utilisant le duromètre (testeur de dureté) de Dr Schleuniger, model 8M. La force minimale nécessaire pour former un comprimé ayant des propriétés acceptables (par exemple, une résistance du comprimé à la rupture comme mesuré par le test de rupture USP No 1217) est désignée par "force inférieure de compression des comprimés". La force maximale, formant toujours un comprimé présentant ces propriétés, est désignée par "force supérieure de compression des comprimés". La différence est désignée par "plage de dureté".

10

La friabilité est testée avec l'USP No. 1216. Le poids du comprimé est mesuré avant et après le test et une recherche des ruptures éventuelles est faite par une inspection visuelle. L'échantillon de comprimé réussit le test de friabilité s'il affiche une perte de poids < 0.8% et sans rupture des comprimés.

- 5 Pour les compositions TRD-2689-33, TRD-2689-13, TRD-2689-15, les valeurs de force sont les valeurs requises pour produire un comprimé satisfaisant le test de résistance à la rupture (USP No. 1217) et le test de friabilité (USP No 1217). Pour la composition TRD-2577-130, les valeurs de force sont les valeurs requises pour produire un comprimé satisfaisant le test de résistance à la rupture (USP No. 1217) mais pas le test de friabilité (USP No 1217).

10

#### Exemple 13

Un comprimé de 50mg tel spécifié dans l'exemple 4 est préparé en appliquant la procédure décrite dans l'exemple 4. Trois comprimés sont administrés en une seule dose à un échantillon de la population (12) et les paramètres PK sont mesurés. Ces paramètres sont

15 révélés ci-dessous.

#### Analyse primaire

Les variables PK primaires sont transformées longuement et analysées en utilisant un modèle linéaire à effets mixtes. Les facteurs tels la séquence, la période et le traitement sont

20 inclus dans le modèle comme des effets fixes et le sujet comme un effet aléatoire. Intervalles de confiance 90% pour les variables PK (population de l'analyse pharmacocinétique).

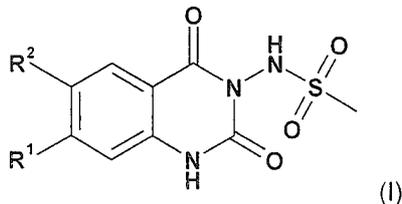
Substance médicamenteuse : Composé (iii) ; Matrice : Plasma ; Analyte : Composé (iii).

Variable PK (unité)	Moyenne géométrique ajustée
AUCinf [hr*ng/mL]	16813.83
AUClast [hr*ng/mL]	16807.09
Cmax [ng/mL]	2908.266

25

**Revendications**

1. Un comprimé contenant une hydroxypropylcellulose et un ingrédient actif sélectionné parmi les composés de formule (I) et les sels de ces composés :



où

R<sup>1</sup> représente CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>3</sub>CHF-, CH<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, éthyle ou iso-propyle et

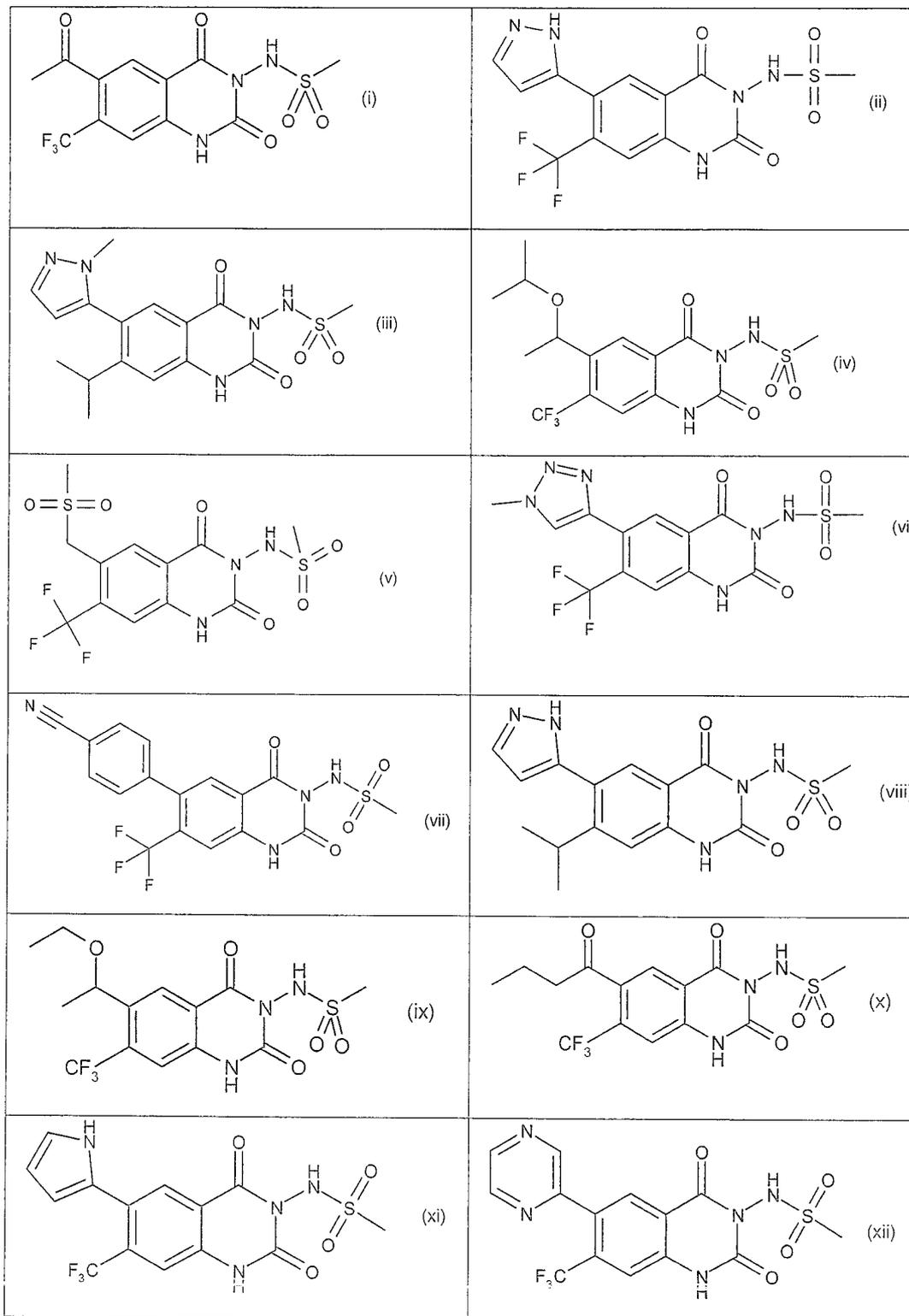
10 R<sup>2</sup> représente alkyle substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant halogène, nitro, cyano, acyle, hydroxy, oxo (=O), alcoxy, cycloalcoxy, acyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, formyle, acylamino, alcoxycarbonylamino, ou

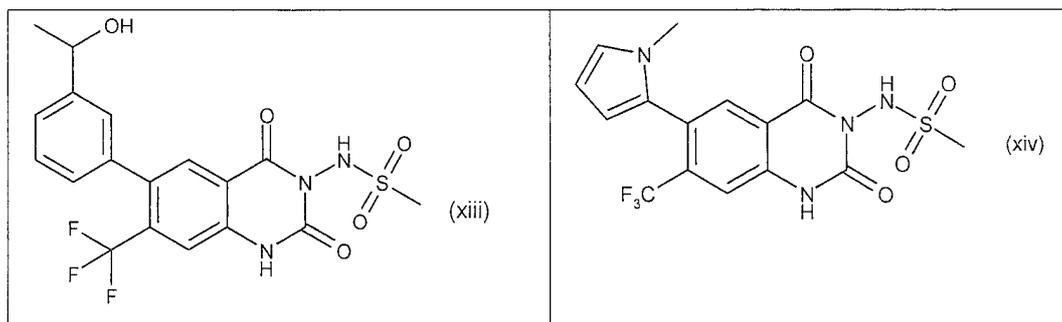
15 R<sup>2</sup> représente hétérocyclalckyle substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant halogène, nitro, cyano, hydroxy, alcoxy, alkylcarbonyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonylamino, ou

20 R<sup>2</sup> représente phényle substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant cyano, hydroxy, alcanediyle, alcènediyle, alcoxy, hydroxyalkyle, formyle, alkylcarbonyle, alcoxycarbonyle, alkylcarbonyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, alcoxycarbonylamino, ou

25 R<sup>2</sup> représente hétérocyclyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, les substituants étant sélectionnés du groupe comprenant halogène, hydroxy, amino, nitro, cyano, alkyle, hydroxalkyle, alcoxyalkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, acyle, alcoxy, acyloxy, alcoxycarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et où l'hétérocycle est lié au cycle phényle par un atome de carbone.

30 2. Le comprimé de la revendication 1, où le composé est sélectionné parmi l'un des composés de formule (i) à (xiv) :





3. Le comprimé des revendications 1 ou 2, où l'ingrédient actif varie en une quantité de 2.5% à 30% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage, et l'hydroxypropylcellulose varie en une quantité de 2% à 10% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
- 5
4. Le comprimé de la revendication 3, où l'ingrédient actif varie en une quantité de 5%-27.5%, par exemple 5%-26%, et l'hydroxypropylcellulose varie en une quantité de 2%-10%.
- 10
5. Le comprimé de la revendication 3, où l'ingrédient actif varie en une quantité de 5%-26%, par exemple 20%-26%, et l'hydroxypropylcellulose varie en une quantité de 3%-8%.
6. Le comprimé des revendications 1 à 3, où l'ingrédient actif varie en une quantité de 24% à 28%, par exemple 25% à 27%, par exemple 26% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
- 15
7. Le comprimé de la revendication 3, où l'hydroxypropylcellulose varie en une quantité de 4% à 7% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
- 20
8. Le comprimé de l'une des revendications précédentes contenant également une charge soluble dans l'eau, par exemple le lactose monohydraté, en une quantité de 20% à 40% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
- 25
9. Le comprimé de l'une des revendications précédentes contenant également une charge insoluble dans l'eau, par exemple la cellulose microcristalline, en une quantité de 25% à 50% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.

A

10. Le comprimé de l'une des revendications précédentes contenant également un désintégrant, par exemple le glycolate d'amidon sodique, en une quantité de 2.5% à 15% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
- 5 11. Le comprimé de l'une des revendications 1 à 9 contenant également un désintégrant, par exemple le glycolate d'amidon sodique, en une quantité de 1.5% à 3.5% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
12. Le comprimé de l'une des revendications précédentes contenant également des excipients additionnels, par exemple contenant un fluidifiant et un lubrifiant pour comprimés, en une quantité atteignant 10% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
- 10 13. Le comprimé de l'une des revendications 1 ou 2 constitué des constituants énumérés dans le mode de réalisation 1, le mode de réalisation 2 ou le mode de réalisation 3 du tableau 1 et facultativement d'un enrobage.
- 15 14. Le comprimé de l'une des revendications précédentes où l'hydroxypropylcellulose a un poids moléculaire nominal de 70-100 kDa, par exemple 80 kDa.
- 20 15. Le comprimé de l'une des revendications précédentes présentant les caractéristiques d'un comprimé obtenu moyennant une granulation par voie humide.
16. Un procédé de fabrication d'un comprimé contenant un ingrédient actif sélectionné parmi les composés de formule (I) et les sels de ces composés, qui se caractérise par le fait que le comprimé est fabriqué moyennant une granulation par voie humide et que les ingrédients de la phase interne contiennent une hydroxypropylcellulose ainsi que l'ingrédient actif.
- 25 17. Le procédé de la revendication 16, où la granulation par voie humide utilise l'eau en une quantité de 25% à 40% en poids des constituants solides de la phase interne, et facultativement en une quantité de 30% à 35% en poids des constituants solides de la phase interne.
- 30

18. Le procédé de la revendication 16 ou de la revendication 17, où la phase interne contient l'ingrédient actif en une quantité de 2.5% à 30% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage, et l'hydroxypropylcellulose en une quantité de 2% à 10% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
- 5
19. Le procédé de la revendication 16 ou de la revendication 17, où la phase interne contient l'ingrédient actif en une quantité de 5% à 27.5%, par exemple de 5% à 26%, ou de 25% à 27% et l'hydroxypropylcellulose en une quantité de 2% à 10%.
- 10
20. Le procédé de la revendication 16 ou de la revendication 17, où la phase interne contient l'ingrédient actif en une quantité de 5% à 26%, par exemple de 20% à 26%, et l'hydroxypropylcellulose en une quantité de 3% à 8%.
- 15
21. Le procédé de la revendication 20 où l'hydroxypropylcellulose varie en une quantité de 4% à 7%.
- 20
22. Le procédé de l'une des revendications 16 à 21 où la phase interne contient également une charge soluble dans l'eau, par exemple le lactose monohydraté, en une quantité de 20% à 40% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
- 25
23. Le procédé de l'une des revendications 16 à 22 où la phase interne contient également une charge insoluble dans l'eau, par exemple la cellulose microcristalline, en une quantité de 15% à 40% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
- 30
24. Le procédé de l'une des revendications 16 à 23 où la phase interne contient également un désintégrant, par exemple le glycolate d'amidon sodique, en une quantité de 1.25% à 7.5% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
- 35
25. Le procédé de l'une des revendications 16 à 24 où la phase externe contient également une charge insoluble dans l'eau, par exemple la cellulose microcristalline, en une quantité de 5% à 25% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.
26. Le procédé de l'une des revendications 16 à 25, où la phase externe contient également un désintégrant, par exemple le glycolate d'amidon sodique, en une quantité de 1.25% à 7.5% en poids du comprimé, calculée à l'exception de tout enrobage.

/

27. Le procédé de l'une des revendications 16 à 26, où la phase externe contient également un ou plusieurs excipients additionnels sélectionnés parmi un fluidifiant, un lubrifiant pour comprimés et un glissant.

5

28. Le procédé de la revendication 16 ou de la revendication 17, où la phase interne et la phase externe sont constituées des constituants énumérés dans le mode de réalisation A, le mode de réalisation B ou le mode de réalisation C du tableau 2.

10 29. Le procédé de l'une des revendications 16 à 28, qui comprend les étapes qui consistent à :

préparer un granulé humide d'une phase interne en combinant l'eau et les constituants solides de la phase interne, lesdits constituants solides contenant l'hydroxypropylcellulose et l'ingrédient actif, et granuler la combinaison de l'eau et des constituants solides ;

15 sécher le granulé ;

mélanger le granulé sec avec les constituants d'une phase externe pour former un mélange à comprimer ; et

comprimer le mélange à comprimer.

20 30. Le procédé de la revendication 29, qui consiste également à pelliculer le comprimé.

25

30

/