



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 35111 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/357; A61K 33/26; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **02.05.2014**
-
- (21) N° Dépôt : **36410**
- (22) Date de Dépôt : **08.11.2013**
- (30) Données de Priorité : **08.04.2011 CN 201110089000.X**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/CN2012/073436 31.03.2012**
- (71) Demandeur(s) : **SHI, Yanyu, NO.11 UNIT 2 BUILDING 1 NIUSHA ROAD 7 JINJIANG DISTRICT CHENGDU CITY SICHUAN 610066 (CN)**
- (72) Inventeur(s) : **SHI, Yanyu**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUALPROPERTY**
-
- (54) Titre : **FORMULATION DE CAPSULE À DOUBLE LIBÉRATION DE COMPOSÉS CONSTITUÉE DE BROMODIHYDROARTÉMISININE ET D'UN AGENT DE FE²⁺**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UNE FORMULATION DE CAPSULE À DOUBLE LIBÉRATION DE COMPOSÉS QUI EST CONSTITUÉE DE BROMODIHYDROARTÉMISININE ET D'UN AGENT DE FE²⁺ ET QUI COMPREND DES MICROPILULES DE L'AGENT DE FE²⁺ SE DISSOLVANT RAPIDEMENT DANS L'ESTOMAC, CES MICROPILULES SE DISSOLVANT DANS L'ESTOMAC CONSISTANT DE NOYAUX DE BROMODIHYDROARTÉMISININE ET D'EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES RECOUVERTS D'UN ENROBAGE LIBÉRABLE DANS LES INTESTINS, CES MICROPILULES SE DISSOLVANT RAPIDEMENT DANS L'ESTOMAC CONSISTANT D'UN AGENT DE FE²⁺ ET D'EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES. LES MICROPILULES DE BROMODIHYDROARTÉMISININE LIBÉRABLES DANS L'ESTOMAC ET LES MICROPILULES D'UN AGENT DE FE²⁺ À LIBÉRATION RAPIDE SONT CONDITIONNÉES ENSEMBLE DANS DES CAPSULES DE GÉLATINE SE DISSOLVANT

DANS L'ESTOMAC ET CONSTITUENT AINSI UNE FORMULATION À DOUBLE LIBÉRATION.

ABREGE

L'invention concerne une formulation de capsule à double libération de composés qui est constituée de bromodihydroartémisinine et d'un agent de Fe^{2+} et qui comprend des micropilules de l'agent de Fe^{2+} se dissolvant rapidement dans l'estomac, ces micropilules se dissolvant dans l'estomac consistant de noyaux de bromodihydroartémisinine et d'excipients pharmaceutiquement acceptables recouverts d'un enrobage libérable dans les intestins, ces micropilules se dissolvant rapidement dans l'estomac consistant d'un agent de Fe^{2+} et d'excipients pharmaceutiquement acceptables. Les micropilules de bromodihydroartémisinine libérables dans l'estomac et les micropilules d'un agent de Fe^{2+} à libération rapide sont conditionnées ensemble dans des capsules de gélatine se dissolvant dans l'estomac et constituent ainsi une formulation à double libération.

15

**FORMULATION DE CAPSULE À DOUBLE LIBÉRATION DE
COMPOSÉS CONSTITUÉE DE
BROMODIHYDROARTÉMISININE ET D'UN AGENT DE Fe^{2+}**

5 DOMAINE DE L'INVENTION

L'invention appartient au domaine de la pharmacie et concerne une formulation de capsule à double libération de composés préparée par encapsulation de pastilles à enrobage entérique de bromo-
10 dihydroartémisinine (Br-DHA) et de pastilles à libération gastrique immédiate d'un agent, ou principe actif, Fe^{2+} dans une capsule. La formulation de l'invention est principalement utilisée pour le traitement d'une grande variété de cancers.

15 DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE APPARENTEE

Les premières recherches menées par l'inventeur, voir la Demande de Brevet Chinois N° CN200610144186.3 (Publication de Brevet délivré par une juridiction compétente N°CN100480250C) qui est
20 incorporée ici dans son intégralité, révèlent que la bromo-dihydroartémisinine (à savoir, la dihydroartémisinine bromée ou Br-DHA) exerce des effets anti-cancer plus efficaces que le noyau mère de celle-ci - l'artémisinine. Le mécanisme anti-cancer de la bromo-dihydroartémisinine réside en ce que la teneur en Fe^{2+} des cellules
25 cancéreuses est beaucoup plus élevée que celle des cellules normales car la division des cellules cancéreuses requiert une grande quantité de Fe^{2+} pour répliquer l'ADN. La fraction artémisinine dans la molécule de bromo-dihydroartémisinine possède une structure pont endoperoxide unique, le pont endoperoxide se divisant une fois par contact avec Fe^{2+}
30 pour générer des atomes chargés électriquement du type «radicaux libres». Les radicaux chargés attaqueront la membrane cellulaire, ce qui aboutira à la mort ou à l'apoptose des cellules cancéreuses. Ainsi, Fe^{2+} et le radical libéré par le pont endoperoxide sont indivisibles pour activer la fonction anti-cancer. Dans la pratique clinique, pour une administration
35 commode et de meilleurs effets anti-cancer pour les patients, il est

préférable que la formulation associe un principe actif Fe^{2+} à la bromo-dihydroartémisinine sous la forme d'une préparation composite. Toutefois, un problème réside en ce que les cellules pariétales seront endommagées si le principe actif Fe^{2+} entre en contact direct avec
5 (réagit avec) la bromo-dihydroartémisinine dans l'estomac.

BREF RESUME DE L'INVENTION

Compte tenu des problèmes ci-dessus, la présente invention a pour objet
10 de fournir une formulation de capsule à double libération de composés constitués de bromo-dihydroartémisinine et de principe actif Fe^{2+} . En considérant les caractéristiques du principe actif Fe^{2+} , qui est absorbé dans l'estomac sous l'effet de l'acide gastrique, et de la bromo-dihydroartémisinine, qui commence à être absorbée dans le jéjunum, il
15 est envisagé que la bromo-dihydroartémisinine soit formée en pastilles, puis enduite d'un enrobage entérique et que le principe actif Fe^{2+} soit formé en pastilles gastrosolubles classiques. De cette manière, la libération dans l'intestin de la bromo-dihydroartémisinine est retardée et la libération du principe actif Fe^{2+} dans l'estomac est immédiate, de sorte
20 que l'effet secondaire incommode de l'estomac peut être évité puisque les deux composants sont entièrement séparés l'un de l'autre dans le temps et dans les sites d'absorption.

Pour atteindre le but ci-dessus, la présente invention recourt à la solution
25 technique suivante. Une formulation de capsule à double libération de composés constitués de bromo-dihydroartémisinine et de principe actif Fe^{2+} comprend une pastille à enrobage entérique et une pastille à libération gastrique immédiate, où la pastille à enrobage entérique est obtenue par formation d'un noyau de bromo-dihydroartémisinine et
30 d'excipients acceptables du point de vue pharmaceutique, puis par enrobage du noyau avec un matériau d'enrobage entérique, la pastille à libération gastrique immédiate étant formée d'un principe actif Fe^{2+} et d'excipients acceptables du point de vue pharmaceutique, où la pastille de bromo-dihydroartémisinine enduite d'un enrobage entérique et la
35 pastille du principe actif Fe^{2+} à libération gastrique immédiate sont

encapsulées dans une enveloppe de capsule gastrosoluble ordinaire pour former la formulation de capsule à double libération de composés, où la formulation comprend, en masse, de 15 à 20 % de bromo-dihydroartémisinine et de 1,5 à 2,0 % de Fe^{2+} , le reste étant des excipients.

Dans la présente invention, le principe actif Fe^{2+} peut être du sulfate ferreux, du lactate ferreux ou du succinate ferreux et est de préférence du sulfate ferreux heptahydraté ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$). La formulation de capsule à double libération de composés constituée de bromo-dihydroartémisinine et de principe actif Fe^{2+} comprend, en masse, de 15 à 20 % de bromo-dihydroartémisinine et de 7,5 à 10 % de sulfate ferreux heptahydraté, le reste étant des excipients.

La présente invention fournit une formule de noyau et d'enrobage de la pastille à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine en ce que le noyau de la pastille de bromo-dihydroartémisinine est préparé à partir de bromo-dihydroartémisinine associée à du lactose, de l'amidon et du stéarate de magnésium par le procédé de préparation de pastille à noyau conventionnel et en ce que le matériau d'enrobage entérique de la pastille de bromo-dihydroartémisinine à enrobage entérique est obtenu à partir d'acide acrylique entérique, de polyéthylène téréphtalate, de Tween-80, d'huile de ricin et d'éthanol à 80 % par le procédé d'enrobage de pastilles classique.

Le matériau d'enrobage entérique de la pastille à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine est également approprié pour l'utilisation de matériaux d'enrobage entérique disponibles dans le commerce comme enrobage à libération retardée.

La présente invention fournit également une formule de noyau de la pastille à libération gastrique immédiate de principe actif Fe^{2+} en ce que le noyau de la pastille à libération gastrique immédiate de principe actif Fe^{2+} est préparé à partir du principe actif Fe^{2+} associé à du lactose, de la dextrine et du PVP à 10 % dans de l'éthanol par le procédé de préparation

de pastilles à noyau classique. La pastille obtenue est à libération gastrique immédiate. Dans la présente invention, la pastille à libération gastrique immédiate de principe actif Fe^{2+} peut être ou non enduite d'un enrobage gastrique comme nécessaire.

5

Les deux pastilles (à savoir, la pastille à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine et la pastille à libération gastrique immédiate de Fe^{2+}) peuvent être enduites de différents enrobages externes à coloration respectivement différenciée pour montrer leur différence ou sans enrobage externe coloré, leurs masses volumétriques devant toutefois être cohérentes, puis toutes deux peuvent être mélangées à sec en fonction de chaque demande clinique de teneur en matière sèche, puis chargées dans la capsule. Une telle forme galénique est applicable pour le traitement d'une grande variété de cancers.

15

L'inventeur a choisi la combinaison de sulfate ferreux et de bromo-dihydroartémisinine (formulation composite) pour effectuer in vitro l'étude évaluative de l'activité anti-tumorale ci-après.

20 Procédés : des cellules cancéreuses hépatiques HCC MHCC97 en phase logarithmique sont préparées dans une suspension de 8×10^3 après digestion normale, puis sontensemencées dans des plaques de culture cellulaire à 96 puits. Après mise en culture des cellules pendant 24 h, le milieu de culture est aspiré et mélangé à du sulfate ferreux et à de la
25 bromo-dihydroartémisinine (Br-DHA) dans une certaine proportion, et le mélange est réintroduit dans la plaque de culture cellulaire, puis il est mis en culture dans un incubateur pendant 3 jours. Des puits de contrôle à blanc et des puits de contrôle de Br-DHA sont également préparés et mis en culture dans l'incubateur pendant 3 jours. Les résultats du comptage de
30 cellules par le procédé classique sont présentés dans le tableau 1.

35

[Tableau 1]

Groupes	Nombre d'éprouvettes	Dosage de médicaments		Taux de survie cellulaire (TSC) %
		Sufate ferreux (nm)	Br-DHA (nm)	
Échantillon à blanc	4	-	-	100.0±8.9
Br-DHA seul	4	-	400	80.2±16.5
Formulation composite	4	100	400	16.3±3.8
	4	100	200	23.7±8.9
	4	100	100	26.6±12.1
	4	100	50	33.1±4.5

Comme on peut le voir, l'expérience montre que la formulation composite du principe actif Fe^{2+} (sulfate ferreux) et de la Br-DHA exerce un effet anti-tumoral significatif in vitro.

La présente invention présente les avantages par lesquels : les pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine et les pastilles à libération gastrique immédiate de Fe^{2+} peuvent être absorbées simultanément dans une seule et même capsule par les patients et sont faciles à ingérer ; les pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine et les pastilles à libération gastrique immédiate de Fe^{2+} sont incorporées dans des capsules de sorte que les pastilles à libération gastrique immédiate de principe actif Fe^{2+} sont absorbées dans l'estomac sous l'effet de l'acide gastrique et que les pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine commencent à être absorbées dans le jéjunum de sorte à éviter la réaction de Br-DHA avec Fe^{2+} dans l'estomac ainsi que les effets détériorants sur les cellules pariétales. Parallèlement, la bromo-dihydroartémisinine est à libération prolongée et le principe actif Fe^{2+} à libération immédiate, de sorte que l'effet secondaire de blesser l'estomac peut être évité puisque les deux

composants sont entièrement séparés l'un de l'autre dans le temps et dans les sites d'absorption.

DESCRIPTION DES MODES DE REALISATION PREFERES

5

La présente invention sera décrite par les exemples suivants. Les procédés de préparation de pastilles et d'enrobage sont des techniques bien connues dans l'industrie pharmaceutique. Les exemples suivants décrivent principalement les modes de réalisation de la formulation de capsule à double libération de composés, toutefois, la présente invention n'est pas limitée à ces exemples.

Exemple 1

15 Préparation de pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine :

De la bromo-dihydroartémisinine (33 g), associée à du lactose (50 g), de l'amidon (28 g) et du stéarate de magnésium (3 g) ont été pesés et formés en pastilles à noyau par un procédé de préparation de pastilles classique. Le matériau d'enrobage utilisé pour celles-ci comprenait de l'acide acrylique entérique (62 g), du polyéthylène téréphtalate (1 g), du Tween-80 (0,8 g), de l'huile de ricin (10 ml), de l'éthanol à 80 % (20 ml). L'acide acrylique entérique a été dissous dans de l'éthanol à 80 %, puis les composés constitutifs du matériau d'enrobage restants ont été ajoutés afin d'obtenir le matériau d'enrobage après mélange intime. Les noyaux de pastilles ont été enduits de ce matériau d'enrobage pour préparer les pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine à une granulométrie de 30 mailles. Le matériau d'enrobage de cette formule peut avoir un temps de libération prolongé de 2 à 3 heures et la dissolution s'effectuer à pH dans la fourchette de 5,3 à 6,5, sans être aucunement lié à l'épaisseur de l'enrobage, ce qui est conforme à la demande clinique de dissolubilité dans le tractus intestinal et d'indissolubilité dans l'acide gastrique .

Préparation de pastilles à libération gastrique immédiate de principe actif Fe²⁺ succinate ferreux) :

- 5 Les pastilles à libération gastrique immédiate de succinate ferreux, ayant une granulométrie de 30 mailles, ont été préparées par pesée de succinate ferreux (20 g), de lactose (25 g) et de dextrine (25 g) comme véhicule de dispersion solide et d'une quantité appropriée de PVP à 10 % dans de l'éthanol en tant que liant par un procédé de granulation dans un solvant.
- 10 Les pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine ont été enduites d'un enrobage externe coloré et les pastilles à libération gastrique immédiate de succinate ferreux ont été enduites sans enrobage externe, étape suivie d'un mélange à sec (mêlé intimement), puis de chargement de 1 000 capsules avec celles-ci.
- 15 Le suc gastrique et le suc intestinal sont formulés conformément à la directive et à la procédure spécifiée dans l'annexe de la pharmacopée chinoise (édition 2005, volume II) et analysés par la méthode de détection de la vitesse de dissolution. Les résultats sont présentés dans le
- 20 tableau 2

[Tableau 2]

Eléments analysés	Vitesse de dissolution dans le suc gastrique	Vitesse de dissolution dans le suc intestinal
Pastilles à libération gastrique immédiate de succinate ferreux	1 h, 60 %	2 h, 87 %
Pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine	8 h, indissoluble	2 h, 62 %

α

Exemple 2**Préparation de pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine :**

5

De la bromo-dihydroartémisinine (40 g) associée à du lactose (72 g) et à du stéarate de magnésium (5 g) ont été pesés et formés en pastilles à noyau. Le matériau d'enrobage de celles-ci a utilisé de l'acide acrylique entérique (6 g), du polyéthylène téréphtalate (0,8 g), du Tween-80 (1 g),
10 de l'huile de ricin (10 ml), de l'éthanol à 80 % (20 ml). L'acide acrylique entérique a été dissous dans de l'éthanol à 80 %, puis les composants de matériau d'enrobage restants ont été ajoutés et mélangés intimement, étape suivie d'une enduction avec le matériau d'enrobage résultant pour obtenir les pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine
15 ayant une granulométrie de 30 mailles.

Préparation de pastilles à libération gastrique immédiate de principe actif Fe²⁺ (sulfate ferreux) :

20 Du sulfate ferreux (20 g), du lactose (30 g) et de la dextrine (10 g) ont été pesés comme véhicule de dispersion solide et une quantité appropriée de PVP à 10 % dans de l'éthanol a été pesée comme liant pour former des pastilles d'une granulométrie de 30 mailles par un procédé de granulation dans un solvant.

25

Les pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine ont été enduites d'un enrobage externe coloré et les pastilles à libération
gastrique immédiate de sulfate ferreux ont été enduites d'un enrobage
externe blanc, étape suivie d'un mélange à sec (mélangé intimement) et
30 d'un chargement de 1 000 capsules avec celles-ci.

Le suc gastrique et le suc intestinal sont formulés conformément à la directive et à la procédure spécifiée dans l'annexe de la pharmacopée chinoise (édition 2005, volume II), puis analysés par la méthode de

détection de la vitesse de dissolution. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

[Tableau 3]

Eléments analysés	Vitesse de dissolution dans du suc gastrique	Vitesse de dissolution dans du suc intestinal
	1 h, 95 %	2 h, 90 %
Pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine	8 h, indissoluble	2 h, 90 %

5

Exemple 3

Préparation de pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine :

10

De la bromo-dihydroartémisinine (44 g) associée à du lactose (50 g), de l'amidon (23 g) et du stéarate de magnésium (3 g) ont été pesés et formés en pastilles à noyau. Le matériau d'enrobage de celles-ci a utilisé de l'acide acrylique entérique (6 g), du polyéthylène téréphtalate (1,2 g), du
 15 Tween-80 (0,8 g), de l'huile de ricin (5 ml), de l'éthanol à 80 % (25 ml). L'acide acrylique entérique a été dissous dans de l'éthanol à 80 %, puis les composants de matériau d'enrobage restants ont été ajoutés et mélangés intimement, étape suivie d'une enduction avec le matériau d'enrobage résultant pour obtenir des pastilles à enrobage entérique de
 20 bromo-dihydroartémisinine ayant une granulométrie de 30 mailles.

Préparation de pastilles à libération gastrique immédiate de principe actif Fe²⁺ (lactate ferreux) :

25

Du lactate ferreux (22 g), du lactose (20 g) et de la dextrine (20 g) ont été pesés comme véhicule de dispersion solide et une quantité appropriée de

PVP à 10 % dans de l'éthanol a été pesée comme liant pour former les pastilles à libération gastrique immédiate de lactate ferreux ayant une granulométrie de 30 mailles par un procédé de granulation dans un solvant.

5

Les pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine et les pastilles à libération gastrique immédiate de lactate ferreux ont été mélangées à sec (mélangées intimement) et 1 000 capsules ont été chargées avec le mélange obtenu.

10

Le suc gastrique et le suc intestinal sont formulés conformément à la directive et à la procédure spécifiée dans l'annexe de pharmacopée chinoise (édition 2005, volume II) et analysés par la méthode de détection de la vitesse de dissolution. Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

15

[Tableau 4]

Eléments analysés	Vitesse de dissolution dans du suc gastrique	Vitesse de dissolution dans du suc intestinal
Pastilles à libération gastrique immédiate de lactate ferreux	1 h, 80 %	2 h, 85 %
Pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine	8 h, indissoluble	2 h, 86 %

Les expériences suivantes pour mesurer in vivo l'activité anti-tumorale ont été conduites en utilisant la formulation de capsule à double libération de composés de la présente invention :

20

Méthodes : 40 rats ont été préparés comprenant pour moitié de mâles et de femelles. Des cellules de cancer de poumon humain de la lignée cellulaire A549 ont été inoculées dans les rats par la voie sous cutanée au niveau de l'épaule. 2 semaines plus tard, lorsque la tumeur a atteint un volume d'environ 1 cm³, les rats ont été aléatoirement répartis de manière égale en 4 groupes, à savoir, un groupe modèle, un groupe témoin Taxol (Paclitaxel), un groupe dihydroartémisinine, un groupe formulation de capsule à double libération de composés préparée dans l'exemple 2.

10 Dans le groupe témoin Taxol, les rats ont reçu une injection d'une dose de Taxol calculée conformément à la dose clinique. Dans le groupe dihydroartémisinine, il a été administré aux rats par la voie intragastrique une dose de 0,898 mg/jour par rat de suspension de carboxyméthylcellulose, comprenant de la dihydroartémisinine. Dans le

15 groupe formulation de capsule à double libération de composés préparée dans l'exemple 2, les capsules à libération de double composés préparées dans l'exemple 2 ont été brisées et les pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine et les pastilles à libération immédiate de sulfate ferreux, contenues dans les capsules ont été enlevées, puis il a été

20 administré aux rats par la voie intragastrique une suspension de carboxyméthylcellulose comprenant 4,4 mg de pastilles à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine et 1,74 mg des pastilles à libération gastrique immédiate de sulfate ferreux, chaque matin et chaque après-midi. Dans le groupe modèle, il n'a été administré aux rats

25 par la voie intragastrique qu'une suspension de carboxyméthylcellulose. La mesure du volume tumoral pour chacun des rats a été effectuée deux fois par semaine et les rats ont été sacrifiés au terme de quatre semaines pour peser les tumeurs. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

30

35

[Tableau 5]

Groupes	Volume tumoral (mm ³)	Masse tumorale (g)
Groupe modèle	2059,52±23,35	24,40±17,13
Groupe Taxol	1769,36±10,11	18,35±9,99
Groupe Dihydroartémisinine	2285,62±17,66	23,90±5,51
Groupe Capsule à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine (Exemple 2)	1008,53±12,21	13,50±8,78

L'expérience montre que la formulation à libération double de principe
 5 actif Fe²⁺ et de Br-DHA possède une activité anti-tumorale in vivo importante qui est nettement meilleure que celle du Taxol.

Les masses tumorales prélevées sur les rats ayant reçu la formulation de
 capsule à double libération de composés de l'exemple 2 ont été soumises
 10 à une biopsie et étudiées. Il a été constaté que la section de la masse tumorale est de couleur blanc cassé, avec un aspect flocculant dans la partie centrale, une surface étendue de zone hors structure cellulaire, une zone nécrosée interne d'environ 76,47 %, et un myxœdème local entourant la zone nécrosée. La biopsie montre en outre que la
 15 formulation de l'exemple 2 joue un rôle important de suppression de cellules cancéreuses.

D'autres modifications, en plus de celles décrites ci-dessus, peuvent être
 apportées aux modes de réalisation décrits ici sans s'écarter de l'esprit, ni
 20 de la portée de l'invention. En conséquence, bien que des modes de réalisation spécifiques aient été décrits, ceux-ci ne sont présentés qu'à seul titre d'exemples et ne sont pas limitatifs de la portée de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Formulation de capsule à double libération de composés constituée de bromo-dihydroartémisinine et de principe actif Fe^{2+} , caractérisée en ce qu'elle comprend une pastille à enrobage entérique et une pastille à libération gastrique immédiate, dans laquelle la pastille à enrobage entérique est formée à partir d'un noyau de bromo-dihydroartémisinine et d'excipients acceptables du point de vue pharmaceutique, puis le noyau est enduit d'un matériau d'enrobage entérique, et la pastille à libération gastrique immédiate est préparée à partir d'un principe actif Fe^{2+} et d'excipients acceptables du point de vue pharmaceutique, dans laquelle la pastille à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine et la pastille à libération gastrique immédiate de principe actif Fe^{2+} sont encapsulées dans une enveloppe de capsule gastrosoluble ordinaire pour former la formulation de capsule à double libération de composés, dans laquelle la formulation comprenant 15 à 20 % de bromo-dihydroartémisinine et 1,5 à 2,0 % de Fe^{2+} en masse, et le solde des excipients.
2. Formulation de capsule à double libération de composés constituée de bromo-dihydroartémisinine et de principe actif Fe^{2+} selon la revendication 1, dans laquelle le principe actif Fe^{2+} est le sulfate ferreux, le lactate ferreux ou le succinate ferreux.
3. Formulation de capsule à double libération de composés constituée de bromo-dihydroartémisinine et de principe actif Fe^{2+} selon la revendication 2, dans laquelle la formulation de capsule à double libération de composés comprend 15 à 20 % de bromo-dihydroartémisinine et 7,5 à 10 % de sulfate ferreux heptahydraté en masse.
4. Formulation de capsule à double libération de composés constituée de bromo-dihydroartémisinine et de principe actif Fe^{2+} selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le noyau de la pastille à enrobage entérique de bromo-dihydroartémisinine est préparé à partir

de bromo-dihydroartémisinine associée à du lactose, de l'amidon et du stéarate de magnésium .

5 5. Formulation de capsule à double libération de composés constituée de
quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le matériau
d'enrobage entérique de la pastille à enrobage entérique de bromo-
dihydroartémisinine est préparé à partir d'acide acrylique entérique, de
10 polyéthylène téréphtalate, de Tween-80, d'huile de ricin et d'éthanol à 80
%.

15 6. Formulation de capsule à double libération de composés constituée de
bromo-dihydroartémisinine et de principe actif Fe^{2+} selon l'une
quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le matériau d'enrobage
entérique de la pastille à enrobage entérique de bromo-
dihydroartémisinine est également approprié à l'utilisation de matériaux
d'enrobage entérique disponibles dans le commerce comme l'enrobage à
libération prolongée.

20 7. Formulation de capsule à double libération de composés constituée de
bromo-dihydroartémisinine et de principe actif Fe^{2+} selon l'une
quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le noyau de la pastille
à libération gastrique immédiate de Fe^{2+} est préparé à partir du principe
actif Fe^{2+} associé à du lactose, de la dextrine et du PVP à 10 % dans de
25 l'éthanol.

8. Utilisation d'une formulation de capsule à double libération de
composés constituée de bromo-dihydroartémisinine et de principe actif
 Fe^{2+} en tant que médicament anti-tumoral.