

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 35494 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/365; A61K 9/48; A61K 9/14**
(43) Date de publication : **02.10.2014**

(21) N° Dépôt : **36113**
(22) Date de Dépôt : **15.07.2013**
(30) Données de Priorité : **15.12.2010 TN TN2010/0581**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/TN2011/000006 14.12.2011**
(71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES MEDIS, ROUTE DE TUNIS KM 7 B.P 206 8000 NABEUL (TN)**
(72) Inventeur(s) : **BOUJBEL, Mohamed Amine ; BOUJBEL, Lassaâd**
(74) Mandataire : **CABINET ABDERRAZIK**

(54) Titre : **FORMULATION PHARMACEUTIQUE CONTENANT DE LA TETRAHYDROLIPSTATINE EN TANT QUE PRINCIPE ACTIF**
(57) Abrégé : **FORMULATION PHARMACEUTIQUE CONTENANT DE LA TÉTRAHYDROLIPSTATINE EN TANT QUE PRINCIPE ACTIF. LA COMPOSITION SELON LA PRÉSENTE FORMULATION PHARMACEUTIQUE CONTIENT UN MÉLANGE PULVÉRULENT DE TÉTRAHYDROLIPSTATINE, DE SILICE REVÊTUE PAR DE LA POLYVINYLE PYRROLIDONE ET DES INGRÉDIENTS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES TELS QU'UN EXCIPIENT ET UN LUBRIFIANT APPROPRIÉS. LA COMPOSITION SELON LA PRÉSENTE INVENTION PERMET UNE UTILISATION FACILE DE FORMES GALÉNIQUES ORALES, PAR EXEMPLE DE COMPRIMÉS OU DE GELLULES DE GÉLATINE DURE.**

ABRÉGÉ DESCRIPTIF

- 5 Formulation pharmaceutique contenant de la tétrahydrolipstatine en tant que principe actif. La composition selon la présente formulation pharmaceutique contient un mélange pulvérulent de tétrahydrolipstatine, de silice revêtue par de la polyvinyle pyrrolidone et des ingrédients pharmaceutiquement acceptables tels qu'un excipient et un lubrifiant appropriés. La composition selon la présente invention permet une utilisation facile de formes galéniques orales, par exemple
- 10 de comprimés ou de gélules de gélatine dure.

FORMULATION PHARMACEUTIQUE CONTENANT TETRAHYDROLIPSTATINE COMME INGREDIENT ACTIF

5 **DOMAINE DE L'INVENTION**

L'invention concerne une composition pharmaceutique contenant de la tétrahydrolipstatine en tant qu'ingrédient actif. Plus particulièrement, la présente invention concerne mélange de poudre de tétrahydrolipstatine, silice polyvinylpyrrolidone-couché et ingrédients acceptables en pharmacie comme une charge et un lubrifiant adapté. La composition de la présente invention empêche le décrochage et le collage offrant de bons paramètres technologiques pour la formulation de formes posologiques orales, par exemple, de comprimés ou de gélules.

CONTEXTE DE L'INVENTION

Tétrahydrolipstatine (THL), également connu sous son nom générique orlistat, est un inhibiteur de la lipase pancréatique utilisé comme agent anti-obésité. En raison de ses paramètres THL physico-chimique elle nécessite des conditions particulières de manipulation. Tout d'abord, avec le point de fusion de 44 C, THL est sensible à une dégradation thermique, qui commence à environ 35 ° C lorsque THL est maintenu en atmosphère sèche, lorsqu'elle est stockée dans un environnement humide, THL subit une dégradation encore plus rapide. En second lieu, en raison de son comportement et du décrochage et de collage, de comprimés ou de capsules de gélatine dures ne peuvent être facilement formulés soit par mélange de poudre ou par granulation par voie humide. Par conséquent, il était nécessaire de THL contenant des formulations qui sont stables contre l'humidité et la dégradation de la chaleur lors de la fabrication et de stockage et dans lequel les phénomènes de décrochage et de collage sont réduits au minimum assurant une bonne condition pour le développement de formes galéniques orales classiques telles que comprimés ou gélules.

Comme mentionné plus haut, l'approche originale basée sur la formulation de formes posologiques orales classiques, décrit dans le brevet US.No. 4598089 a rencontré des difficultés techniques en raison du décrochage et de phénomènes de collage THL. L'approche basée sur des pastilles contenant THL préparé par extrusion et sphéronisation a été décrite par le brevet US. N ° 6004996. Selon cette invention, les granulés d'un diamètre de 0,25 à 2,0 mm, contenant THL, sont préparés par granulation comprenant mouillage et pétrissage des deux THL et excipients, où les particules sont préparées par extrudeuse suivie par sphéronisation et séchage. La présente invention fournit des pastilles qui peuvent être formulés simplement dans n'importe quelle formulation orale classique. Cependant, le processus utilise une solution aqueuse et exige le séchage, ce qui signifie que THL est potentiellement exposé à des facteurs de stress, à savoir d'humidité et de température, pendant le processus de production.

La présente invention offre la possibilité de formuler des THL contenant des préparations pharmaceutiques à l'aide de mélange de poudre, la fourniture d'une composition appropriée pour une formulation orale classique, en éliminant le mouillage et le séchage de THL au cours du processus de production.

RÉSUMÉ DE L'INVENTION

La présente invention concerne un produit contenant un mélange de poudre de THL, comme ingrédient actif, polyvinylpyrrolidone-silice particules enrobées et des ingrédients acceptables en pharmacie comme le mannitol et stéarate de magnésium.

Étonnamment, il a été constaté que THL contenant polyvinylpyrrolidone-silice particules enrobées empêchent le collage et le décrochage dans la formulation et présentent une bonne stabilité THL long terme.

10 DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION

L'objet de l'invention sera maintenant décrit en termes de modes de réalisation préférés. Ces modes de réalisation sont présentés pour aider à comprendre l'invention, mais ne doivent pas être interprétés comme limitatifs.

L'objet de l'invention fournit un mélange de poudre de THL, des particules de silice pyrrolidone revêtus de polyvinyle et excipients pharmaceutiques acceptables comme remplissage et lubrifiant adapté. L'utilisation du mélange dans des capsules de gélatine dure est préférée.

Étonnamment, il a été constaté que polyvinyle pyrrolidone particules revêtus lorsqu'il est mélangé avec THL fournissent une excellente protection contre l'humidité. En outre, en plus de la stabilisation de la formulation, des particules de silice PVP revêtus minimisent également le décrochage et le collage phénomène rencontré lors de la manipulation de la formulation THL, par exemple la compression des comprimés ou l'encapsulation, offrant une manipulation plus aisée et la finalisation de THL contenant des formulations.

Composition de la présente invention peut être préparée par un premier revêtement de silice par PVP, séchage et mélange avec THL, de remplissage et de lubrifiant.

Composition préférée contient typiquement de 15 à 60% en poids THL, 5 à 25% en poids de silice revêtue de PVP et de 20 à 60% de charge, de préférence le mannitol, et du lubrifiant. De préférence encore, la composition contient de 25 à 45% en poids THL, de 10 à 20% en poids de silice revêtue de PVP, de 30 à 50% en poids de mannitol et environ 0,1% de stéarate de magnésium. Rapport préféré silice: gammes PVP de 0,5: 1 à 2:0,5.

Ces mélanges sont chimiquement stables et peuvent être remplis dans des gélules sans coller et sans décrocher

Avantage substantiel du mode de réalisation préféré de cette invention est que le THL n'est pas exposé à une augmentation de température ou d'humidité élevé pendant tout le processus qui empêche la dégradation rapide. Un autre avantage de la poudre mélangée finale directe fournit réduit le décrochage et le collage rendant le mélange optimal pour la formulation sous forme de comprimés ou de gélules.

Les exemples suivants sont illustratifs mais nullement limitatif de l'invention.

Exemple 1

Component	%
Orlistat	40.00
Crospovidone	2.00
Colloidal silicon dioxide (in side)	4.00
Colloidal silicon dioxide (out side)	1.00
Lactose	45.00
PVP	3.00
Sodium laurilsulfate	3.00
Talc	2.00
Ethanol*	-----

* S'évapore au cours du processus

5 Processus:

1) Solubiliser PVP dans l'éthanol.

2) Ajouter à la chambre le dioxyde de silicium colloïdal de fluide (en face) et granuler avec une solution d'éthanol PVP.

3) Sécher le granulé jusqu'à 0,5% à 2% d'humidité.

10 4) Ajouter au mélangeur orlistat, la crospovidone, le granulé sec, le lactose, dioxyde de silicium colloïdal (en face), laurylsulfate de sodium et le talc. Mélanger.

5) Encapsuler en gélules

Exemple 2

Component	%
Orlistat	40.00
Crospovidone	2.00
Colloidal silicon dioxide (in side)	10.00
Colloidal silicon dioxide (out side)	1.00
Lactose	41.00
PVP	5.00
Magnesium stearate	1.00
Ethanol	-----

15 * S'évapore au cours du processus

Processus:

1) Solubiliser PVP dans l'éthanol.

2) Ajouter à la chambre le dioxyde de silicium colloïdal de fluide (en face) et granuler avec une solution d'éthanol PVP.

20 3) Sécher le granulat jusqu'à 0,5% à 2% d'humidité.

4) Ajouter au mélangeur orlistat, la crospovidone, le granulé sec, le lactose, dioxyde de silicium colloïdal (en face), laurylsulfate de sodium et le talc. Mélanger.

5) Encapsuler en gélules.

Exemple 3

Component	%
Orlistat	40.00
Crospovidone	2.00
Colloidal silicon dioxide (in side)	10.00
Colloidal silicon dioxide (out side)	1.00
PVP K29-32	5.00
Mannitol	41.00
Magnesium stearate	1.00
Etanol absoluto P.A.	-----

* S'évapore au cours du processus

Processus:

- 5 1) Solubiliser PVP dans l'éthanol.
- 2) Ajouter à la chambre le dioxyde de silicium colloïdal de fluide (en face) et granuler avec une solution d'éthanol PVP.
- 3) Sécher le granulat jusqu'à 0,5% à 2% d'humidité.
- 4) Ajouter au mélangeur orlistat, la crospovidone, le granulé sec, le lactose, dioxyde de silicium colloïdal (en face), laurylsulfate de sodium et le talc. Mélanger.
- 10 5) Encapsuler en gélules.

REVENDEICATIONS

- 5 1. Composition pharmaceutique comprenant un mélange de poudre de tétrahydrolipstatine , silice, et des excipients acceptables en pharmacie comme une charge et un lubrifiant approprié.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, dans lequel la silice est revêtue par de la polyvinylpyrrolidone, séchée et on mélangée directement avec la tétrahydrolipstatine
- 15 3. Composition selon la revendication 2, dans lequel le rapport de la silice et de la polyvinylpyrrolidone varie entre 0,5:1 et 2:05 %.
- 20 4. Composition selon la revendication 1, dans lequel la polyvinylpyrrolidone revêtues de silice agit en tant que stabilisant.
- 25 5. Composition selon la revendication 1, dans lequel le mannitol est utilisé comme charge
- 30 6. Composition selon la revendication 1, dans lequel le stéarate de magnésium est utilisé comme lubrifiant
- 35 7. Composition selon la revendication 1 , qui comprend environ 15 à 60% tétrahydrolipstatine , environ 2 à 25% de polyvinylpyrrolidone silice revêtue , d'environ 20 à 60% mannitol.
- 40 8. Composition selon la revendication 1, qui est sous forme de dosage unitaire
9. Composition selon la revendication 4, qui est sous forme de dosage unitaire
10. Composition selon la revendication 1, qui comprend environ 120 mg de tétrahydrolipstatine .
11. Composition selon la revendication 1, qui comprend environ 60 mg de THL.
12. Composition selon la revendication 9, qui est sous forme de dosage unitaire.