



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38688 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/593; A61K 31/663;
A61P 19/10; A61P 19/08;
A61K 47/14**
- (43) Date de publication : **31.07.2017**
-
- (21) N° Dépôt : **38688**
- (22) Date de Dépôt : **30.05.2014**
- (30) Données de Priorité : **31.05.2013 PT 106978**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/PT2014/000036 30.05.2014**
- (71) Demandeur(s) : **TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A., Rua da Tapada Grande, N.º 2
Abrunheira P-2710-089 Sintra (PT)**
- (72) Inventeur(s) : **SILVA SERRA, João Pedro ; SOARES, Isabel Maria**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
-
- (54) Titre : **COMPOSITION SOLIDE POUR ADMINISTRATION ORALE CONTENANT DE
L'ACIDE IBANDRONIQUE OU UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE
CELUI-CI ET DE LA VITAMINE D**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique solide améliorée pour l'administration orale comprenant de l'acide ibandronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, de la vitamine D et des triglycérides à chaîne moyenne ou des huiles totalement ou partiellement hydrogénées qui confère les propriétés physico-chimiques souhaitables à une formulation solide pour l'administration orale adaptée au traitement de maladies osseuses et de troubles du métabolisme du calcium.

ABREGE

Composition solide pour administration orale contenant de l'acide ibandronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et de la vitamine d

La présente invention concerne une composition pharmaceutique solide améliorée pour l'administration orale comprenant de l'acide ibandronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, de la vitamine D et des triglycérides à chaîne moyenne ou des huiles totalement ou partiellement hydrogénées qui confère les propriétés physico-chimiques souhaitables à une formulation solide pour l'administration orale adaptée au traitement de maladies osseuses et de troubles du métabolisme du calcium.

DESCRIPTION

**COMPOSITION SOLIDE POUR ADMINISTRATION ORALE CONTENANT DE
L'ACIDE IBANDRONIQUE OU UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE
CELUI-CI ET DE LA VITAMINE D****Domaine Technique**

La présente invention concerne une composition pharmaceutique solide améliorée pour l'administration orale comprenant de l'acide ibandronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, de la vitamine D et d'autres adjuvants / excipients qui confère les propriétés physico-chimiques souhaitables à une formulation solide pour l'administration orale. Le traitement de maladies osseuses et de troubles du métabolisme du calcium constitue la cible thérapeutique de cette composition.

Etat de la technique

La résorption osseuse anormale est associée à divers troubles humains et d'autres mammifères. De tels troubles comprennent, entre autres, l'ostéoporose et la maladie de Paget. L'ostéoporose est la maladie osseuse la plus courante, et elle est caractérisée par une perte de masse osseuse et une détérioration micro-architecturale du tissu osseux, conduisant à une augmentation conséquente de la fragilité et de la sensibilité à la fracture.

L'incidence de cette maladie est en augmentation et sa présence a été associée à une augmentation de l'espérance de vie de la population humaine. La manifestation de la maladie est plus marquée chez les femmes pendant la période post-ménopausique.

L'administration des bisphosphonates, des composés synthétiques caractérisés par un groupe PCP et des analogues de pyrophosphates inorganiques est souvent utilisé dans le traitement des maladies osseuses. Médicalement, elle est utilisée pour inhiber la résorption osseuse (réalisée par des cellules multinucléées appelées ostéoclastes).

Quand il est administré, le bisphosphonate fonctionne presque exclusivement dans l'os en raison de son affinité particulière pour le phosphate de calcium sous sa forme solide qui l'amène à se lier étroitement à l'os minéralisé. Ainsi, les bisphosphonates opéreront dans l'os nouvellement formé et dans les ostéoclastes. L'effet sur les ostéoclastes se traduit par l'inhibition de leur recrutement, la diminution de la durée de vie (en activant le programme de mort cellulaire, l'apoptose) et l'inhibition de son activité biologique. (Voir, Development of bisphosphonates, Breast Cancer Res (2002) 4:30-34).

Les bisphosphonates sont inefficacement absorbés par le tractus gastro-intestinal (<1%) et cette absorption limitée est compromise en présence d'aliments et de boissons (sauf l'eau) qui se lieront avec des bisphosphonates et en réduiront la biodisponibilité. Afin de maximiser sa biodisponibilité, il est généralement recommandé que le patient prenne le bisphosphonate avec un estomac vide et n'ingérer aucune nourriture dans les 30 minutes après la prise. L'administration intraveineuse a été utilisée pour s'assurer que la dose prévue de bisphosphonate pénètre dans la circulation sanguine. Quand l'administration par voie orale est préférée, des doses plus élevées sont nécessaires pour atteindre le même objectif.

L'acide ibandronique est l'un des bisphosphonates antirésorptifs les plus puissants. Cette amino bisphosphonate se lie à l'hydroxyapatite dans l'os calcifié, la transformant en résistante à l'hydrolyse par des phosphatases, inhibant ainsi la résorption anormale. Ces bisphosphonates augmentent la masse osseuse et diminuent le risque de fractures, elles sont très efficaces et bien tolérées par les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique. Leur administration a été également utilisée dans le traitement de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes et dans d'autres affections osseuses.

La vitamine D peut se présenter sous des formes diverses, les formes physiologiques les plus importants sont la vitamine D3 (cholécalférol) et la vitamine D2 (ergocalciférol). La vitamine D est connue depuis longtemps comme un stéroïde hormonal ayant une action dans la régulation des taux de calcium, de phosphore et de la minéralisation et la croissance de l'os.

La vitamine D3 est l'une des principales formes de la vitamine D présente dans le régime alimentaire et elle est le premier agent d'une cascade de réactions qui conduisent à la forme active de la vitamine D dans le sang, le 1,25-dihydroxycholécalférol ou 1,25 (OH) D. La vitamine D3 joue un rôle clé dans la régulation de l'homéostasie du calcium. Le maintien des taux de calcium est effectué par un système dans lequel la vitamine D3 agit en tant que facilitateur de l'absorption efficace du calcium par l'intestin, améliorant ainsi la répartition de celui-ci et le métabolisme osseux.

De cette manière, les faibles niveaux de vitamine D3 sont associés à l'hypocalcémie, l'hypoparathyroïdie secondaire, les fractures, l'ostéoporose, parmi d'autres affections résultant d'une perte de la masse osseuse. Le cholécalférol est considéré comme une substance instable, étant sensible à l'oxydation, la température et l'humidité, ce qui rend difficile une formulation pharmaceutique stable.

L'état de la technique reconnaît comme efficace pour ledit traitement une thérapie de combinaison avec des bisphosphonates et de la vitamine D3.

A cet égard, certaines demandes de brevets publiées se réfèrent déjà à des compositions pharmaceutiques de la vitamine D et de bisphosphonates.

WO01/28564 A1 décrit la préparation d'une composition contenant de l'alendronate et du calcitriol (forme de dérivé actif de la vitamine D3) pour le traitement des maladies osseuses métaboliques.

WO2003086415 décrit une méthode pour inhiber la résorption osseuse comprenant une composition pharmaceutique de l'alendronate et la vitamine D.

WO2008/116809 A1 décrit une composition pharmaceutique parentérale comprenant un bisphosphonate et de la vitamine D, et l'administration de 600.000 UI de vitamine D une fois par an.

WO 2008074144 A1 décrit des compositions contenant de l'alendronate et de la vitamine D ainsi que de la cellulose microcristalline et une forme anhydre de lactose séché par pulvérisation. Il est dit dans ce document que le caractère collant typiquement associé avec les acides bisphosphoniques, en général, semble avoir été résolu en même temps que l'amélioration de l'aptitude à l'écoulement quand la cellulose microcristalline (par exemple Avicel 302) et le lactose anhydre (par exemple séché par pulvérisation) sont utilisés. De telles compositions permettent des niveaux de dureté ou de temps de dissolution (TD de la préparation suffisamment faible pour réduire ou éliminer les problèmes de friabilité et d'empêcher l'effritement de la composition ou sa mauvaise éjection pendant le traitement.

En outre, lors de la formulation de l'acide ibandronique ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci (ibandronate) avec de la vitamine D cristalline, il existe des problèmes liés à la compression, l'éjection des comprimés de la matrice de la machine de compression, et par conséquent des problèmes au cours du processus de revêtement. En même temps, les problèmes d'écoulement se produisent lorsque les mélanges sont soumis à une compression.

En dépit de nombreux efforts et des tentatives antérieures à résoudre ces problèmes, il reste nécessaire d'améliorer encore ce domaine technique puisqu'il existe encore le besoin de fournir une composition pharmaceutique comprenant les deux ingrédients actifs avec une biodisponibilité efficace des ingrédients actifs, une facilité d'administration, une conformité au dosage améliorée et une stabilité de la forme posologique.

La présente invention a donc pour objet la mise à disposition d'une forme de dosage améliorée d'une composition pharmaceutique solide pour administration orale comprenant de l'acide ibandronique ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, tel que l'ibandronate de sodium, conjointement avec la vitamine D, ce qui permet de résoudre les problèmes associés ci-dessus.

Brève description de l'invention

Ainsi, l'objet de la présente invention est une composition pharmaceutique solide pour administration orale comprenant de l'acide ibandronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci (ibandronate) et de la vitamine D avec un écoulement, une compressibilité et des propriétés d'éjection améliorées, ce qui permet une facilité d'administration, l'amélioration de la conformité au dosage, la cohérence, le contrôle et la biodisponibilité des principes actifs et une meilleure stabilité de la forme posologique.

Il est également l'objet de la présente invention de fournir un procédé pour obtenir une composition pharmaceutique solide pour administration orale comprenant de l'acide ibandronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci (tel que l'ibandronate) et de la vitamine D avec un écoulement, une compressibilité et des propriétés d'éjection améliorées, ce qui permet une facilité d'administration, l'amélioration de la conformité au dosage, la cohérence, le contrôle et la biodisponibilité des principes actifs et une meilleure stabilité de la forme posologique.

Un autre objet de la présente invention est une composition pharmaceutique solide pour administration orale comprenant l'acide ibandronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, tel que l'ibandronate de sodium, la vitamine D conjointement avec une quantité appropriée de triglycérides à chaîne moyenne ou une huile totalement ou partiellement hydrogéné pour améliorer l'écoulement, la compressibilité et les propriétés d'éjection de la composition, ce qui permet une facilité d'administration, l'amélioration de la conformité au dosage, la cohérence, le contrôle et la biodisponibilité des principes actifs et une meilleure stabilité de la forme posologique.

Un autre objet de la présente invention est un procédé permettant l'obtention d'une composition pharmaceutique solide pour administration orale avec un écoulement, une compressibilité et des propriétés d'éjection améliorées, comprenant de l'acide ibandronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en particulier l'ibandronate de sodium et la vitamine D conjointement avec une quantité prédéfinie de

triglycérides à chaîne moyenne ou une huile totalement ou partiellement hydrogénée, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- un mélange initial de l'acide ibandronique ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique avec une quantité appropriée d'excipients en utilisant un mélangeur approprié et conventionnel
- la granulation humide du mélange précédent à l'aide d'un équipement de granulation (un séchoir à lit fluidisé)
- le séchage des granulés
- le calibrage des granulés séchés en utilisant un tamis approprié et classique
- l'addition des excipients figurant dans la phase externe, où le triglycéride à chaîne moyenne ou une huile totalement ou partiellement hydrogénée est incluse pour améliorer les propriétés d'écoulement, de compression et d'éjection de la composition
- mélanger les granulés séchés avec la phase externe à l'aide d'un mélangeur approprié
- au moyen d'une machine à comprimés, compresser le mélange précédent en noyaux ou en variante, en utilisant une machine de remplissage pour l'obtention des capsules ou des sachets.

D'autres objets de la présente invention sont définis dans les revendications dépendantes.

Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne une composition pharmaceutique solide pour administration orale comprenant de l'acide ibandronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, tel que l'ibandronate de sodium, et de la vitamine D avec un écoulement, une compressibilité et des propriétés d'éjection améliorées, et qui permet une facilité d'administration, l'amélioration de la conformité au dosage, la cohérence, le contrôle et la biodisponibilité des principes actifs et une meilleure stabilité de la forme posologique.

Bien que la présente invention est applicable en général à des formes de dosage solides pour une administration orale comprenant lesdits principes actifs, tels que des capsules, des sachets, etc., les avantages revendiqués de l'invention sont présentés en particulier lorsque la composition pharmaceutique solide pour administration orale est formulée dans la forme de dosage d'un comprimé enrobé ou non enrobé.

La composition pharmaceutique solide améliorée pour administration orale de la présente invention est caractérisée

en ayant des propriétés physiques appropriées qui fournissent lesdits avantages de celle-ci lors de l'utilisation en médecine.

Les propriétés physiques présentées par la composition pharmaceutique solide pour administration orale selon la présente invention sont les suivantes : propriétés d'écoulement, de compression et d'éjection améliorées lors de la fabrication, et en conséquence, dureté et friabilité adéquates et sans irrégularités sur la surface des comprimés.

L'écoulement approprié est nécessaire pour la fabrication de comprimés avec une masse cohérente et une uniformité de dosage. L'écoulement approprié est souhaitable pour assurer l'uniformité dans le contenu et la faible variation du poids final d'une forme de dosage, telle que des comprimés.

La compressibilité est nécessaire pour la compression satisfaisante, à savoir, la masse doit rester sous la forme compacte une fois que la force de compression est supprimée. Cela signifie que pendant le procédé de compression, une compressibilité appropriée est requise afin d'obtenir des noyaux de comprimé compacts stables et intacts.

L'indice de compressibilité de Carr (I) d'un matériau donne une bonne indication de la facilité avec laquelle ce matériau peut être amené à s'écouler (L Lachman et al., 2001). L'indice de compressibilité d'un matériau peut être calculé par l'équation suivante :

$$I = [1 - v/v_0] \times 100$$

où v est le volume occupé par un échantillon de la poudre après avoir subi un certain nombre de taux normal et v_0 est le volume initial de l'échantillon avant d'être soumis à ce traitement. Le plus petit est I , plus grande est la capacité que l'échantillon à s'écouler. D'après la 7ème édition de la pharmacopée européenne, les comprimés doivent avoir un I entre 1% et 25%.

Le tableau suivant établit une relation entre l'indice de compressibilité et l'écoulement.

I (%)	Écoulement
1 - 10	Excellent
11 - 15	Bon
16 - 20	Acceptable
21 - 25	Faible à acceptable
26 - 31	Faible
32 - 37	Très faible
> 38	Trop faible

Le test de friabilité permet également d'évaluer la résistance des comprimés à la friction, en s'assurant qu'ils restent intacts au cours du processus d'enduction, d'emballage et de transport. L'essai est effectué dans un appareil appelé équipement d'essai de friabilité, qui transporte les comprimés en chute libre à plusieurs reprises au cours d'un mouvement de rotation à une vitesse de 25 tours par minute. Un nombre de comprimés sont pesés et placés dans l'appareil, où ils sont exposés à des chocs, car ils tombent de 6 cm de hauteur, à chaque fois, à l'intérieur de l'appareil. Après quatre minutes d'un tel traitement ou 100 rotations, les comprimés sont pesés et le poids est comparé à l'initial. La perte par l'abrasion est une mesure de la friabilité du comprimé. La valeur est exprimée en pourcentage. Une perte de poids maximale de pas plus de 1% du poids des comprimés à l'essai pendant l'essai de friabilité est généralement considéré comme acceptable.

En outre, "l'aspect visuel des comprimés" permet également de conclure au sujet de la compressibilité appropriée en observant les surfaces des comprimés, y compris les surfaces latérales, quand elles sont régulières et lisses, ne montrant aucun signe d'abrasion ou de rupture. Ce paramètre est généralement complété par l'observation des poinçons après l'éjection des comprimés, et s'il y a une compressibilité appropriée, les comprimés ne doivent présenter aucune adhérence de poudres sur leurs surfaces.

Dans la présente invention, lesdits avantages techniques sont obtenus en choisissant les excipients appropriés et spécifiques à intégrer dans un mélange intime avec la formulation des ingrédients actifs des formes de dosage selon la présente invention.

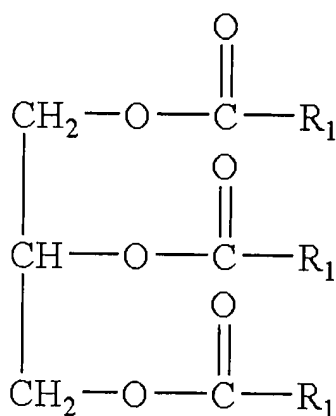
De façon surprenante, on a trouvé que l'objet de la présente invention a été obtenu en intégrant dans un mélange intime des triglycérides à chaîne moyenne ou une huile totalement ou partiellement hydrogénée dans la formulation de la composition pharmaceutique solide pour administration par voie orale de la présente invention.

Selon la présente invention, le terme "huile hydrogénée" comprend soit une huile partiellement hydrogénée soit une huile entièrement hydrogénée. Les huiles hydrogénées selon la présente invention sont des huiles végétales. Les huiles (entièrement) hydrogénées selon la présente invention sont choisis dans le groupe constitué par l'huile de ricin hydrogénée, l'huile de graine de coton hydrogénée, l'huile de soja hydrogénée ou les mélanges de ceux-ci. Les huiles partiellement hydrogénées sont choisies dans le groupe constitué par : l'huile de ricin partiellement hydrogénée, l'huile de graines de coton partiellement hydrogénée, l'huile de soja partiellement hydrogénée ou les mélanges de ceux-ci.

Une huile végétale est un triglycéride extrait d'une plante. Les huiles végétales insaturées peuvent être transformées à travers une "hydrogénation" partielle ou complète en des huiles à point de fusion supérieur. Le procédé d'hydrogénation implique "l'injection" de l'huile à une haute température et pression avec l'hydrogène en présence d'un catalyseur, généralement un composé de nickel en poudre. Etant donné que chaque double liaison carbone-carbone est chimiquement réduite à une liaison simple, deux atomes d'hydrogène forment chacune des liaisons simples avec les deux atomes de carbone. L'élimination des doubles liaisons en ajoutant des atomes d'hydrogène est appelé saturation; comme le degré de saturation augmente, l'huile progresse vers un état de complète hydrogénation. Comme le degré de saturation augmente, la viscosité et le point de fusion de l'huile augmentent.

"Triglycérides à chaîne moyenne (TCM ou TCMs) selon la présente invention se réfèrent à des triacylglycérols mixtes d'acides gras saturés avec une longueur de chaîne de 6 à 12 atomes de carbone, à savoir, l'acide hexanoïque (C6:0, nom commun acide caproïque), l'acide octanoïque (C8:0, nom commun acide caprylique), et l'acide décanoïque (C10:0, nom commun acide caprique). Ces TCM peuvent être obtenus par des procédés classiques à partir de sources naturelles, comme l'huile de coco, l'huile de palme et de lait bovin. Les TCM obtenus à partir de l'huile de coco ou l'huile de palme sont produits par hydrolyse de l'huile de coco ou de palme, le filtrage des MCFA, et réestérification ultérieure.

Les triglycérides à chaîne moyenne de la présente invention sont représentés par la formule suivante:



dans laquelle R1 est indépendamment choisi dans le groupe constitué d'un résidu d'acide gras estérifié à un glycérol squelette ayant 6 à 10 atomes de carbone dans le squelette de carbone (acides gras C6 à C12). Les TCM préférés selon la présente invention sont des produits disponibles sur le marché, tels que: Labrafac® Lipophile WL1349 de Gattefossé et Myritol® 318 PH de Cognis.

Selon la présente invention, la quantité de triglycérides à chaîne moyenne ou d'huile (totalement ou partiellement) hydrogénée dans la composition est comprise entre 0,001 et 0,25 par partie (en poids) à une partie (en poids) d'acide ibandronique ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci (ibandronate). De préférence, la quantité de triglycérides à chaîne moyenne ou d'huiles totalement ou partiellement hydrogénée est comprise entre 0,01 et 0,08 partie (en poids) à une partie (en poids) d'acide ibandronique ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, tels que l'ibandronate. Plus préférablement, la quantité de triglycérides à chaîne moyenne ou d'huile (totalement ou partiellement) hydrogénée dans la composition est comprise entre 0,04 et 0,05 par partie (en poids) à une partie (en poids) d'acide ibandronique ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en particulier l'ibandronate de sodium.

En outre, la composition pharmaceutique peut comprendre d'autres excipients, à condition qu'ils soient compatibles avec les substances actives de la composition, y compris, mais sans s'y limiter, des diluants, des liants, des désintégrants, des agents tensioactifs, des agents de glissement, des lubrifiants, des antioxydants ou des capteurs de radicaux libres, des polymères d'enrobage, des opacifiants, des plastifiants, etc.

A titre d'exemples non limitatifs de diluants conformément à la présente invention, il est fait référence à la cellulose microcristalline, le lactose anhydre, le lactose monohydrate, le lactose dihydraté, le mannitol, l'amidon, l'amidon pré-gélatinisé et le saccharose.

A titre d'exemples non limitatifs de liants conformément à la présente invention, il est fait référence à la carboxyméthylcellulose sodique, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la povidone, la pâte d'amidon pré-gélatinisée à l'amidon et le saccharose.

A titre d'exemples non limitatifs d'agents de délitement conformément à la présente invention, il est fait référence à la carboxyméthylcellulose sodique, la cellulose microcristalline, la croscarmellose sodique, la crospovidone, l'hydroxypropylcellulose, la povidone, le poloxamère, l'amidon, le laurylsulfate de sodium, le sodium, l'amidon pré-gélatinisé et le glycolate d'amidon sodique.

A titre d'exemples non limitatifs de tensio-actifs de la présente invention, il est fait référence au poloxamère et laurylsulfate de sodium.

A titre d'exemples non limitatifs d'agents d'écoulement de la présente invention, il est fait référence au silicate de

calcium, l'amidon, le talc, le dioxyde de silicium colloïdal et le silicate d'aluminium et de sodium.

A titre d'exemples non limitatifs de lubrifiants conformément à la présente invention, il est fait référence au stéarate de magnésium, au stéaryl fumarate de sodium, au PEG, au lauryl sulfate de sodium et au talc.

En tant qu'exemples non limitatifs d'antioxydants et de capteurs de radicaux libres selon la présente invention, il est fait référence au butylhydroxytoluène, butylhydroxyanisole, l'acide citrique et les sels de citrate, les sels d'ascorbate et l'ascorbate, l'alpha-tocophérol, l'acétate de sodium, le sulfite de sodium et les composés du sodium avec fonction organique de thiol.

Dans un mode de réalisation préféré de la présente invention, la composition pharmaceutique solide pour administration orale comprenant de l'acide ibandronique sous forme de monohydrate d'ibandronate sodique et la quantité d'acide ibandronique présente dans ladite composition est de 50 à 200 mg.

En se référant toujours à la même forme de réalisation préférée, le composé de vitamine D est le cholécalciférol (vitamine D3), qui est présent en une quantité de 11000 à 44800 UI.

Un mode de réalisation préféré de la présente invention concerne la formulation de la composition pharmaceutique solide pour administration orale d'un régime d'administration mensuel.

EXEMPLE 1

Composantes	Lot n° IBC004- 171T (%)	Lot n° IBC004- 251V (%)	Lot n° IBC004- 251X (%)
Ibandronate de sodium, H ₂ O	32,15	30,69	30,69
Cholecalciférol	0,11	0,10	0,10
Antioxydant	0,10	0,08	2,04
Lactose	28,88	12,73	12,73
Cellulose microcristalline	20,19	3,28	3,28
Povidone	2,57	0,85	0,85
Crospovidone	13,00	10,91	10,91
Silice anhydre colloïdale	1,00	---	0,49
Stéaryl fumarate de sodium	2,00	0,82	0,82
Triglycérides à chaîne moyenne (Labrafac® Lipophile WL1349)	---	---	1,22
Saccharose	---	15,48	7,13
Amidon	---	6,54	29,75

Huile de soja partiellement hydrogénée	---	3,05	---
Gélatine	---	15,48	---

(Les quantités sont données en % de poids de la composition totale)

Le procédé de fabrication des lots IBC004 - 251V et IBC004 - 251X est équivalent. Un mélange initial d'ibandronate de sodium.H₂O avec du lactose est fait suivi d'une granulation avec une solution aqueuse de povidone. Les granulés obtenus sont séchés et calibrés. Aux granules calibrés, on ajoute la phase externe dans laquelle il y a des triglycérides à chaîne moyenne ou de l'huile partiellement hydrogénée, ainsi que le cholécalférol et au moins l'un des excipients suivants: cellulose microcristalline, crospovidone, antioxydant, amidon, gélatine, saccharose et la silice anhydre colloïdale. Le mélange final avec le stéaryl fumarate de sodium est utilisé pour la compression.

Le procédé de fabrication du lot IBC004 - 171T comprend un mélange initial d'ibandronate de sodiumH₂O, la cellulose microcristalline et le lactose suivi d'une granulation avec l'antioxydant, le cholécalférol pur et le povidone en utilisant de l'éthanol absolu. Les granulés obtenus sont séchés et calibrés. Aux granulés calibrés, on ajoute la phase externe dans laquelle il n'y a ni triglycérides à chaîne moyenne, ni une huile partiellement ou (entièrement) hydrogénée; dans la phase externe il y a la cellulose microcristalline, le crospovidone et la silice anhydre colloïdale. Le mélange final avec le stéaryl fumarate de sodium est utilisé pour la compression.

Pendant le procédé de compression du lot IBC004 - 171T, il a été constaté qu'il n'a pas été possible d'obtenir des comprimés présentant des caractéristiques appropriées pour le revêtement. Les comprimés ont présenté plusieurs signaux d'abrasion sur différentes surfaces, y compris les surfaces latérales. En même temps, il y avait des problèmes dans l'éjection des tablettes de la matrice et à l'adhérence aux surfaces des poinçons. Ce lot a également présenté des problèmes d'écoulement.

Lors de la compression des lots IBC004 - 251V et IBC004 - 251X, étonnamment les comprimés ont eu des surfaces lisses, y compris les surfaces latérales, et il n'y avait pas de peine à l'éjection des comprimés à partir de la matrice ni dans l'adhésion aux surfaces des poinçons. En outre, ces deux lots n'ont présenté aucun problème en ce qui concerne l'écoulement.

EXEMPLE 2 - Exemples comparatifs

Les paramètres qui ont été évalués étaient la "Friabilité", "l'Index de compressibilité" (Indice de Carr) et "l'Aspect visuel des comprimés".

Pour cette étude, on a soumis les compositions selon l'invention contenant des triglycérides à chaîne moyenne et une huile (totalement ou partiellement) hydrogénée, la composition décrite dans l'exemple 2 de la demande de brevet WO2008074144A1 (dans laquelle l'alendronate a été remplacé par l'ibandronate) et des compositions selon l'invention dans lesquelles les triglycérides à chaîne moyenne ou une huile hydrogénée a été remplacée par un lubrifiant commun (par exemple le stéarate de calcium, le stéarate de zinc, le talc, le poloxamère, PEG, le lauryl sulfate de sodium, l'acide myristique, l'acide palmitique ou l'acide stéarique).

Composantes (mg)	IBC005-280A	IBC005-280B	IBC005-280C
Acide ibandronique (en tant qu'ibandronate de sodium)	160,34	160,34	160,34
DL-alpha-tocophérol	2,24	2,24	2,24
Ascorbate de sodium cristallin	8,96	8,96	8,96
Vitamine D3	0,56	0,56	0,56
Triglycérides à chaîne moyenne (Myritol® 318PH)	6,72	----	----
Saccharose	39,2	39,2	39,2
Amidon de maïs modifié	163,63	163,63	163,63
Dioxyde de silicone	2,69	2,69	2,69
Huile de soja partiellement hydrogénée	----	6,72	----
Mélange d'huile de graines de coton partiellement hydrogénée et d'huile de soja partiellement	----	----	6,72

hydrogénée			
Monohydrate de lactose	70	70	70
Povidone K30	10,1	10,1	10,1
Monohydrate de lactose	199,26	199,26	199,26
Crospovidone	80,3	80,3	80,3
Stéaryl fumarate de sodium	6	6	6
TOTAL (mg)	750	750	750

Exemple 2 de la demande de brevet WO2008074144A1 (dans laquelle l'alendronate a été remplacé par l'ibandronate)	mg
Acide ibandronique (sous forme d'ibandronate de sodium)	91,37
Lactose sec "séché par pulvérisation"	98,38
Plasdone (Povidone)	12,80
Sodium de croscarmellose	13,20
Cellulose microcristalline	74,90
Vitamine D3	26,00
Silice colloïdale de dioxyde	1,60
Stéarate de magnésium	1,75
TOTAL (mg)	320,00

Composantes (mg)	IBCO 06-289A	IBCO 06-289B	IBCO 06-289C	IBCO 06-289D	IBCO 06-289E	IBCO 06-289F	IBCO 06-289G	IBCO 06-289H	IBCO 06-289I
Acide ibandronique (ibandronate de sodium)	160,34	160,34	160,34	160,34	160,34	160,34	160,34	160,34	160,34
DL-alpha-tocophérol	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24
Ascorbate de sodium cristallin	8,96	8,96	8,96	8,96	8,96	8,96	8,96	8,96	8,96
Vitamine D3	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56
Saccharose	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2
Amidon de maïs modifié	163,63	163,63	163,63	163,63	163,63	163,63	163,63	163,63	163,63
Dioxyde de silicone	2,69	2,69	2,69	2,69	2,69	2,69	2,69	2,69	2,69
Stéarate de calcium	6,72								
Stéarate de		6,72							

zinc									
Talc			6,72						
Poloxamère				7,5					
PEG					7,5				
Lauryl sulfate de sodium						7,5			
Acide myristique							7,5		
Acide palmitique								7,5	
Acide Stéarique									7,5
Monohydrate de lactose	70	70	70	70	70	70	70	70	70
Povidone K30	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1
Monohydrate de lactose	199,26	199,26	199,26	199,26	199,26	199,26	199,26	199,26	199,26
Crospovidone	80,3	80,3	80,3	80,3	80,3	80,3	80,3	80,3	80,3
Stéaryl fumarate de sodium	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TOTAL (mg)	750	750	750	750,78	750,78	750,78	750,78	750,78	750,78

Les échantillons de poudres et/ou des groupes de poudres sont prélevés pour une évaluation de leur indice de compressibilité avant compression. Les échantillons de comprimés sont également pris pour évaluer la friabilité. La friabilité est mesurée à l'aide de l'équipement ERWEKA série TAR. Pour mesurer l'indice de compressibilité, on a utilisé l'équipement ERWEKA série SVM.

Lots	IBC005-280A	IBC005-280B	IBC005-280C
Indice de compressibilité de Carr (%)	10	11	11
Friabilité	0,09%	0,4%	0,4%
Apparence visuelle des comprimés	surfaces lisses sans adhérence de poudre aux poinçons	surfaces lisses sans adhérence de poudre aux poinçons	surfaces lisses sans adhérence de poudre aux poinçons

Lots	Exemple 2 de la demande de brevet WO2008074144A1
Indice de compressibilité de Carr (%)	25
Friabilité	0,7%
Apparence visuelle des comprimés	Surfaces irrégulières et adhérence des poudres aux poinçons

Apparence visuelle des comprimés	Friabilité	Indice de compressibilité de Carr (%)	Lots
Surfaces irrégulières et adhérence des poudres aux poinçons	0,95%	33	IBC006-289A
Surfaces irrégulières et adhérence des poudres aux poinçons	1,1%	35	IBC006-289B
Surfaces irrégulières et adhérence des poudres aux poinçons	0,88%	35	IBC006-289C
Surfaces irrégulières et adhérence des poudres aux poinçons	0,74%	29	IBC006-289D
Surfaces irrégulières et adhérence des poudres aux poinçons	1,07%	33	IBC006-289E
Surfaces irrégulières et adhérence des poudres aux poinçons	1,2%	29	IBC006-289F
Surfaces irrégulières et adhérence des poudres aux poinçons	0,99%	24	IBC006-289G
Surfaces irrégulières et adhérence des poudres aux poinçons	1,1%	28	IBC006-289H
Surfaces irrégulières et adhérence des poudres aux poinçons	0,84%	30	IBC006-289I

Les présents inventeurs ont découvert de façon surprenante qu'en plus de l'obtention de comprimés présentant une surface lisse, sans adhérence des poudres aux poinçons, les compositions comprenant une huile hydrogénée ou des triglycérides à chaîne moyenne ont amélioré la friabilité, l'écoulement et les propriétés de compressibilité :

* Supérieurs par rapport aux compositions décrites dans la demande de brevet WO2008074144A1, qui comprennent le stéarate de magnésium au lieu d'une huile hydrogénée ou un triglycéride à chaîne moyenne et,

* Supérieurs par rapport aux compositions comprenant des lubrifiants de base au lieu d'une huile hydrogénée ou d'un triglycéride à chaîne moyenne.

L'obtention d'excellents résultats en termes de propriétés physiques (friabilité, bonne compressibilité et bon écoulement) et le manque de friabilité et de bris sur la surface des comprimés prouve les avantages de la présente invention.

Revendications

- 1 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale pour une utilisation dans le traitement des maladies osseuses et des troubles du métabolisme du calcium contenant l'acide ibandronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable, la vitamine D, en mélange intime avec des triglycérides à chaîne moyenne ou une huile hydrogénée.
- 2 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon la revendication 1 dans lequel l'acide ibandronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est présent en une quantité de 50 mg à 200 mg.
- 3 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon les revendications 1 et 2 dans laquelle la vitamine D est présente en une quantité de 11000 UI à 44800 UI.
- 4 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon les revendications 1 à 3 dans laquelle l'huile hydrogénée est une huile entièrement hydrogénée ou une huile partiellement hydrogénée.
- 5 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon les revendications 1 à 4 dans laquelle l'huile hydrogénée est une huile végétale hydrogénée.
- 6 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon les revendications 4 à 5 dans laquelle l'huile entièrement hydrogénée est choisie dans le groupe constitué par l'huile de soja hydrogénée, l'huile de graines de coton hydrogénée, l'huile de ricin hydrogénée et les mélanges de celles-ci.
- 7 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon les revendications 4 à 5 dans laquelle l'huile partiellement hydrogénée est choisie dans le groupe constitué par l'huile de soja partiellement hydrogénée, l'huile de graines de coton partiellement hydrogénée, l'huile de ricin partiellement hydrogénée et les mélanges de celles-ci.
- 8 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la quantité de triglycérides à chaîne moyenne ou de l'huile (entièrement ou partiellement) hydrogénée est comprise entre 0,001 et 0,25 parties (en poids) à une partie (en poids) d'acide ibandronique ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
- 9 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon la revendication 8 dans laquelle la quantité de triglycérides à chaîne moyenne ou de l'huile entièrement ou partiellement hydrogénée est comprise entre 0,01 et 0,08 parties

(en poids) à une partie (en poids) d'acide ibandronique ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

10 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon la revendication 9 dans laquelle la quantité de triglycérides à chaîne moyenne ou des huiles entièrement ou partiellement hydrogénée est comprise entre 0,04 et 0,05 parties (en poids) à une partie (en poids) d'acide ibandronique ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

11 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant en outre au moins l'un des excipients choisis dans le groupe des diluants, liants, désintégrant, agents tensioactifs, agents d'écoulement, lubrifiants, antioxydants ou capteurs de radicaux libres.

12 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon la revendication 11 dans laquelle les antioxydants et les capteurs de radicaux libres sont choisis dans le groupe constitué par le butylhydroxytoluène, le butylhydroxyanisole, l'acide citrique et les sels de citrate, les sels d'acide ascorbique ou l'ascorbate, l'alpha-tocophérol, l'acétate de sodium, le sulfite de sodium et les composés organiques ayant une fonction thiol.

13 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon la revendication 12 dans laquelle l'antioxydant est choisi dans le groupe constitué par l'acide ascorbique, les sels d'ascorbate ou l'alpha-tocophérol.

14 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la vitamine D est présente sous la forme de cholécalférol.

15 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon l'une quelconque des revendications précédentes sous forme de comprimés, de gélules ou de sachets.

16 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon la revendication 15 sous forme de comprimés enrobés.

17 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon l'une quelconque des revendications précédentes formulée pour une administration mensuelle.

18 - Composition pharmaceutique solide pour administration orale selon l'une quelconque des revendications précédentes comportant :

- un mélange initial d'acide ibandronique ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique avec une

quantité appropriée d'excipients en utilisant un mélangeur approprié et conventionnel

- la granulation humide du mélange précédent à l'aide d'un équipement de granulation (un séchoir à lit fluidisé)
- le séchage des granulés
- le calibrage des granulés séchés en utilisant un tamis approprié et classique
- l'addition des excipients figurant dans la phase externe, où le triglycéride à chaîne moyenne ou une huile totalement ou partiellement hydrogénée est incluse pour améliorer les propriétés d'écoulement, de compression et d'éjection de la composition
- mélanger les granulés séchés avec la phase externe à l'aide d'un mélangeur approprié
- au moyen d'une machine à comprimés, compresser le mélange précédent en noyaux ou en variante, en utilisant une machine de remplissage pour l'obtention des capsules ou des sachets.

19 - Procédé pour obtenir une composition pharmaceutique solide pour administration orale selon la revendication 18 dans lequel les comprimés sont ensuite enrobés.

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 38688	Date de dépôt : 30/05/2014 Date d'entrée en phase nationale : 16/12/2015
Déposant : TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.	Date de priorité: 31/05/2013
Intitulé de l'invention : COMPOSITION SOLIDE POUR ADMINISTRATION ORALE CONTENANT DE L'ACIDE IBANDRONIQUE OU UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE CELUI-CI ET DE LA VITAMINE D	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: A.MESLOHI	Date d'établissement du rapport : 09/06/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
16 Pages
- Revendications
19

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A61K31/593, A61K31/663, A61K47/14, A61P19/08, A61P19/10

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO2011155728; Navipharm Co, Ltd; 03/05/2012	1-16,18-19
Y	WO2008074144; Genpharm ULC; 26/06/2008 Page : 9	1-16,18-19

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 4 : Remarques de clarté*

L'objet de la revendication 1 ne satisfait pas aux exigences de clarté conformément à l'article 35 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13 :

- le terme « Mélange intime » est vague et imprécis et laisse subsister un doute quant à la signification de la caractéristique technique à laquelle il se rapporte, au point que l'objet de ladite revendication n'est pas clairement défini.
- Le terme « Trouble du métabolisme du calcium » définit une application thérapeutique par un mécanisme d'action, ce qui ne permet pas une application pratique sous la forme défini pour le traitement réel d'un état pathologique.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1-16,18-19	Oui
	Revendications Aucune	Non
Activité inventive (AI)	Revendications Aucune	Oui
	Revendications 1-16,18-19	Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-16,18-19	Oui
	Revendications Aucune	Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2011155728

D2 : WO2008074144

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques de la revendication 1, d'où l'objet de ladite revendication est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13. Par la suite les revendications 2-16,18-19 dépendantes sont aussi nouvelles.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit une composition pharmaceutique contenant l'acide ibandronique et la vitamine D, utilisée pour prévenir et traiter l'ostéoporose.

La différence entre la revendication 1 et le document D1 réside en ce que la composition pharmaceutique contient des triglycérides à chaînes moyennes ou une huile hydrogénée.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une autre composition pharmaceutique contenant l'acide ibandronique et la vitamine D pour le traitement de l'ostéoporose.

L'effet technique cité dans la présente demande est que l'écoulement et la compressibilité de la poudre est améliorée.

La solution proposée n'implique pas une activité inventive, en effet, le document D2 divulgue que les huiles végétales hydrogénées peuvent être utilisées en tant qu'agent lubrifiant. Ainsi, l'homme du métier en partant des documents D1 et D2 arriverait également à la composition pharmaceutique de la présente demande sans faire preuve d'esprit inventif.

Par conséquent l'objet de la revendication 1 n'est pas inventif au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les revendications 2-16,18-19 n'apportent aucune caractéristique supplémentaire donnant un avantage technique à ladite invention. Par conséquent l'objet desdites revendications n'est pas inventif au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet des revendications 1-16,18-19 est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

La revendication 17 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.