

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 48859 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4402; A61K 9/50; A61K 9/48; A61K 31/4415**
- (43) Date de publication : **26.02.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **48859**
- (22) Date de Dépôt : **27.09.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Inibsa Ginecologia, S.A., Crta. Sabadell a Granollers Km 14,5 08185 Lliça de Vall (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **Saura i Valls, Marc ; Nebot Troyano, Joaquín ; Roca i Juanes, Ramon M.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UNE FORME POSOLOGIQUE ORALE À UNITÉS MULTIPLES ET À LIBÉRATION MODIFIÉE DE SUCCINATE DE DOXYLAMINE ET D'HYDROCHLORURE DE PYRIDOXINE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation d'une forme posologique orale à libération modifiée à unités multiples comprenant une pluralité de pastilles à libération modifiée de doxylamine ou de son sel et des pastilles à libération modifiée de pyridoxine ou d'un sel de celle-ci; dans lequel le procédé comprend l'enrobage des pastilles de doxylamine ayant la couche d'enrobage active interne et la couche d'enrobage entérique intermédiaire; et les pastilles de pyridoxine ayant la couche d'enrobage active interne, l'étape d'enrobage comprenant la pulvérisation simultanée d'un mélange comprenant les agents d'enrobage entériques et à libération modifiée et l'ajout d'agents porogènes sous forme de poudre.

Revendications

1. Un procédé de préparation d'une formes galéniques orales à unités multiples à libération modifiée comprenant :

5

une première pluralité de pellets à libération modifiée de doxylamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci comprenant :

- un noyau inerte :

- une couche de revêtement active intérieure comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de

10 doxylamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, un ou plusieurs agents de revêtement et un ou plusieurs agents de formation de pores ; et facultativement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables ;

- une couche de revêtement entérique moyenne comprenant un ou plusieurs agents de revêtement entérique et un ou plusieurs agents de formation de pores ; et

15 - une couche de revêtement à libération modifiée extérieure comprenant un ou plusieurs agents de revêtement entérique, un ou plusieurs agents de revêtement à libération modifiée et un ou plusieurs agents de formation de pores ;

et

20

une seconde pluralité de pellets à libération modifiée de pyridoxine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci comprenant :

- un noyau inerte :

- une couche de revêtement active intérieure comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de

25 pyridoxine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, et un ou plusieurs agents de revêtement ; et

- une couche de revêtement à libération modifiée extérieure comprenant un ou plusieurs agents de revêtement entérique, un ou plusieurs agents de revêtement à libération modifiée et un ou plusieurs agents de formation de pores ;

30 où le procédé comprend :

- préparer la première pluralité de pellets à libération modifiée de doxylamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci en revêtant les pellets de doxylamine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ayant la couche de revêtement active intérieure et la couche de revêtement entérique moyenne en

35 pulvérisant un mélange comprenant de 2,0 à 7,5 % en poids des agents de revêtement entérique et de 15,0 à 35,0 % en poids des agents de revêtement à libération modifiée avec un rapport en poids allant de 5:95 à 30:70 ; et, de manière simultanée, en ajoutant les agents de formation de pores sous forme de poudre, où : le débit de pulvérisation du mélange comprenant les agents de revêtement est de 300 à 1200 mg / min par kg de noyau inerte ; le débit d'addition de solides des agents de formation de pores est de 75 à 500 mg/min par

Kg de noyau inerte ; et le rapport du débit de pulvérisation du mélange comprenant les agents de revêtement au débit d'addition des agents de formation de pores sous forme solide est de 90:10 à 60:40 ;

et

5

- préparer la seconde pluralité de pellets à libération modifiée de pyridoxine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci en revêtant les pellets de pyridoxine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ayant la couche de revêtement active intérieure en pulvérisant un mélange comprenant de 2,0 à 7,5 % en poids des agents de revêtement entérique et de 15,0 à 35,0 % en poids des agents de revêtement à

10 libération modifiée avec un rapport en poids allant de 5:95 à 30:70 ; et, de manière simultanée, en ajoutant les agents de formation de pores sous forme de poudre, où : le débit de pulvérisation du mélange comprenant les agents de revêtement est de 300 à 1200 mg / min par kg de noyau inerte ; le débit d'addition de solides des agents de formation de pores est de 75 à 500 mg/min par Kg de noyau inerte ; et le rapport du débit de pulvérisation du mélange comprenant les agents de revêtement au débit d'addition des agents de formation de pores sous forme solide est de 90:10 à 60:40.

15

2. Le procédé selon la revendication 1, dans lequel le procédé comprend :

- préparer la première pluralité de pellets à libération modifiée de doxylamine ou d'un sel

20 pharmaceutiquement acceptable de celle-ci telle que définie dans la revendication 1, dans lequel le débit d'addition de solides des agents de formation de pores est de 88 à 195 mg/min par Kg de noyau inerte ;

et

25 - préparer la seconde pluralité de pellets à libération modifiée de pyridoxine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci telle que définie dans la revendication 1, dans lequel le débit d'addition de solides des agents de formation de pores est de 193 à 425 mg/min par Kg de noyau inerte.

3. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel le procédé comprend :

30

- préparer la première pluralité de pellets à libération modifiée de doxylamine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci telle que définie dans la revendication 1, dans lequel le rapport du débit de pulvérisation du mélange comprenant les agents de revêtement au débit d'addition de solides des agents de formation de pores est de 90:10 à 60:40 ;

35

et

- préparer la seconde pluralité de pellets à libération modifiée de pyridoxine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci telle que définie dans la revendication 1, dans lequel le rapport du débit de

pulvérisation du mélange comprenant les agents de revêtement au débit d'addition de solides des agents de formation de pores est de 90:10 à 60:40.

4. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-3, dans lequel le mélange comprend de 2,5 à 5,5
5 % en poids des agents de revêtement entérique et de 18 à 30 % en poids des agents de revêtement à libération modifiée.

5. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-4, dans lequel le procédé comprend en outre une étape précédente consistant à revêtir séparément :

10

- revêtement des pellets de doxylamine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ayant la couche de revêtement active intérieure en pulvérisant un mélange comprenant de 5 à 15 % des agents de revêtement entérique et, de manière simultanée, ajoutant de 5,5 à 6,0 g par kg de noyau inerte des agents de formation de pores sous forme de poudre ; où le débit de pulvérisation du mélange comprenant de 5 à 15 %
15 en poids d'un ou plusieurs agents de revêtement entérique va de 445 à 1000 mg/min par kg de noyau inerte ; le débit d'addition de solides de l'agent de formation de pores va de 45 à 100 mg/min par Kg de noyau inerte ; et le rapport du débit de pulvérisation du mélange comprenant les agents de revêtement au débit d'addition de solides va de 87:13 à 93:7 ;

20 et

- revêtement du noyau inerte avec une pulvérisation d'un mélange comprenant de 30 à 45 % d'un ou plusieurs agents de revêtement et, de manière simultanée, l'ajout de la quantité thérapeutiquement efficace de pyridoxine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci sous forme de poudre : où le débit de
25 pulvérisation du mélange comprenant de 30 à 45 % d'un ou plusieurs agents de revêtement va de 385 à 850 mg/min par Kg de noyau inerte ; le débit d'addition de solides de la poudre va de 770 à 1700 mg/min par Kg de noyau inerte ; et le rapport du débit de pulvérisation du mélange comprenant les agents de revêtement au mélange sous forme de poudre va de 25:75 à 40:60.

30 6. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-5, dans lequel la taille des particules de doxylamine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et de pyridoxine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci va de 1 μm à 250 μm .

7. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-6, dans lequel le procédé comprend en outre une
35 étape additionnelle qui comprend revêtir le noyau inerte avec une pulvérisation d'un mélange comprenant de 30 à 40 % en poids d'un ou plusieurs agents de revêtement et, de manière simultanée, l'ajout d'un mélange sous forme de poudre de la quantité thérapeutiquement efficace de doxylamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci allant de 22 à 30 % en poids des agents de formation de poudre et, facultativement, un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables ; où le débit de pulvérisation

du mélange comprenant de 30 à 40 % en poids d'un ou plusieurs agents de revêtement va de 445 à 1000 mg/min par Kg de noyau inerte ; le débit d'addition de solides du mélange sous forme de poudre va de 1,64 à 3,62 g/min par Kg de noyau inerte ; et le rapport du débit de pulvérisation du mélange comprenant les agents de revêtement au débit d'addition de solides du mélange sous forme de poudre va de 15:85 à 25:75.

5

8. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-7, dans lequel l'agent de formation de pores a une taille des particules allant de 1 µm à 250 µm.

10

9. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-8, dans lequel la forme galénique à unités multiples à libération modifiée comprend du succinate de doxylamine et de l'hydrochlorure de pyridoxine.

10. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-9, dans lequel la forme galénique orale à unités multiples à libération modifiée est une capsule dure comprenant de 5 mg à 50 mg par capsule de succinate de doxylamine et de 5 mg à 50 mg par capsule d'hydrochlorure de pyridoxine.

15

11. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-10, dans lequel les agents de revêtement de la couche de revêtement active intérieure de pellets de doxylamine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci sont choisis dans le groupe constitué de la polyvinylpyrrolidone, le shellac, l'hypromellose, l'hydroxypropylcellulose, la cellulose microcristalline et un mélange de ceux-ci ; ou, alternativement,

20

l'agent de formation de pores est choisi dans le groupe constitué du talc, du sucre micronisé, du chlorure de sodium ou de potassium et un mélange de ceux-ci.

25

12. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-11, dans lequel l'agent de revêtement entérique est choisi dans le groupe constitué de copolymère d'acide méthacrylique et méthacrylate de méthyle, copolymère d'acide méthacrylique et acrylate de méthyle, phtalate acétate de cellulose, phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, phtalate acétate de polyvinyle, alginate de sodium, triméllitate d'acétate de cellulose et un mélange de ceux-ci.

30

13. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-12, dans lequel le procédé comprend en outre une étape additionnelle consistant à sécher séparément chacune de la pluralité de pellets obtenues dans chacune des étapes de revêtement, dans lequel l'étape de séchage est effectuée à une température allant de 15 °C à 60 °C et avec un débit d'air >1 m³ / (h par kg de noyau inerte) pendant la période de temps appropriée de manière à utiliser moins de 5000 ppm de chacun des solvants dans le procédé.

35

14. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-13, dans lequel la forme galénique à unités multiples à libération modifiée présente un profil de dissolution selon lequel :

de 10 % à 35 % en poids de la teneur en doxylamine est dissoute à la 1^{ère} h dans un milieu de HCl 0,1 N (pH

= 1) ;

alors, le milieu est remplacé par un milieu de pH = 4,5 (tampon d'acétate 0,05 M) et à la 4^{ème} h une quantité accumulée allant de 45 % à 70 % en poids de la teneur initiale en doxylamine est dissoute ;

alors, le milieu est remplacé par un milieu de pH = 6,8 (tampon de phosphate 0,05 M) et à la 7^{ème} h au moins

5 une quantité accumulée de 80 % de la teneur initiale en doxylamine est dissoute ;

de 10 % à 35 % en poids de la teneur en pyridoxine est dissoute à la 1^{ère} h dans un milieu de HCl 0,1 N (pH = 1) ;

alors, le milieu est remplacé par un milieu de pH = 4,5 (tampon d'acétate 0,05 M) et à la 4^{ème} h une quantité accumulée allant de 40 % à 65 % en poids de la teneur initiale en pyridoxine est dissoute ;

10

alors, le milieu est remplacé par un milieu de pH = 6,8 (tampon de phosphate 0,05 M) et à la 7^{ème} h au moins une quantité accumulée de 80 % de la teneur initiale en pyridoxine est dissoute ;

dans lequel le profil de dissolution est mesuré en utilisant un appareil USP de type II (« basket »), en situant

15 la composition dans 900 mL du milieu correspondant / tamponné à 37 °C ± 0,5 °C à 100 rpm.

15. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-14, dans lequel la forme galénique à unités multiples à libération modifiée comprend :

20 une première pluralité de pellets à libération modifiée de doxylamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci comprenant :

- un noyau inerte :

- une couche de revêtement active intérieure comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de doxylamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, de 7 à 11 % en poids d'un ou plusieurs

25 agents de revêtement et de 20 à 28 % en poids d'un ou plusieurs agents de formation de pores ; et,

facultativement, un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables ;

- une couche de revêtement entérique moyenne comprenant de 45 à 65 % en poids d'un ou plusieurs agents de revêtement entérique et de 55 à 35 % en poids d'un ou plusieurs agents de formation de pores ; et

- une couche de revêtement à libération modifiée extérieure comprenant de 8 à 14 % en poids d'un ou

30 plusieurs agents de revêtement entérique, de 38 à 46 % en poids d'un ou plusieurs agents de revêtement à libération modifiée et de 42 à 52 % en poids d'un ou plusieurs agents de formation de pores ;

et

35 une seconde pluralité de pellets à libération modifiée de pyridoxine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci comprenant :

- un noyau inerte :

- une couche de revêtement active intérieure comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de

pyridoxine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, et de 14 à 20 % en poids d'un ou plusieurs

MA

48859B1

agents de revêtement ; et

- une couche de revêtement à libération modifiée extérieure comprenant de 2 à 6 % en poids d'un ou plusieurs agents de revêtement entérique, de 30 à 45 % en poids d'un ou plusieurs agents de revêtement à libération modifiée et de 50 à 65 % en poids d'un ou plusieurs agents de formation de pores.